

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1921

THESE

569

No

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

# Les Plaquettes du Sang humain

Revue critique et études cliniques,

Travail du service et du  
laboratoire de Mr le Dr Pagniez

par MOUZON (JEAN).

INTERNE DES HOPITAUX

*né à Paris, le 8 Juillet 1892*

Président : Monsieur le Professeur Ch. ACHARD

PARIS

ÉDITIONS MÉDICALES

7, Rue de Valois, 7

1921



569



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1921

**THESE**

N° .....

POUR

**LE DOCTORAT EN MÉDECINE**

---

# Les Plaquettes du Sang humain

Revue critique et études cliniques,

Travail du service et du  
laboratoire de Mr le Dr Pagniez

par MOUZON (JEAN)

INTERNE DES HOPITAUX

*né à Paris, le 8 Juillet 1892*

Président : Monsieur le Professeur Ch. ACHARD



**PARIS**

ÉDITIONS MÉDICALES

7, Rue de Valois, 7

---

1921

# FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

DOYEN DE LA FACULTÉ : M. ROGER

MM.

|                                                 |                   |
|-------------------------------------------------|-------------------|
| Anatomie descriptive .....                      | NICOLAS.          |
| Anatomie médico-chirurgicale .....              | CUNÉO.            |
| Histologie .....                                | PRENANT.          |
| Anatomie pathologique .....                     | LETULLE.          |
| Chimie .....                                    | DESGREZ.          |
| Physique .....                                  | André BROCA.      |
| Parasitologie .....                             | BRUMPT.           |
| Bactériologie .....                             | BEZANÇON.         |
| Physiologie .....                               | RICHET.           |
| Pathologie expérimentale .....                  | ROGER.            |
| Pathologie et thérapeutique générales .....     | Marcel LABBÉ.     |
| Pathologie externe .....                        | LECÈNE.           |
| Pathologie interne .....                        | RENON.            |
| Pharmacologie .....                             | POUCHET.          |
| Thérapeutique .....                             | CARNOT.           |
| Opérations et appareils .....                   | Pierre DUVAL.     |
| Hygiène .....                                   | Léon BERNARD.     |
| Médecine légale .....                           | BALTHAZARD.       |
| Histoire de la médecine .....                   | MÉNÉTRIER.        |
|                                                 | GILBERT.          |
| Cliniques médicales                             | CHAUFFARD.        |
|                                                 | WIDAL.            |
|                                                 | ACHARD.           |
| Clinique thérapeutique de la Pitié              | VAQUEZ.           |
|                                                 | HARTMANN.         |
| Clinique chirurgicale                           | LEJARS.           |
|                                                 | DELBET.           |
|                                                 | GOSSET.           |
| Clinique obstétricale                           | BAR.              |
|                                                 | COUVELAIRE.       |
|                                                 | BRINDEAU.         |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | JEANSSELME.       |
| — des maladies infectieuses                     | TEISSIER.         |
| — des maladies nerveuses                        | P. MARIE.         |
| — des maladies mentales                         | N...              |
| — infantile médicale                            | NOBECOURT.        |
| — d'hygiène de la première enfance              | MARFAN.           |
| — infantile chirurgicale                        | Auguste BROCA.    |
| — des voies urinaires                           | LEGUEU.           |
| — gynécologique                                 | FAURE.            |
| — ophtalmologique                               | DE LAPERSONNE.    |
| — oto-rhino-laryngologique                      | SEBIL EAU.        |
| Physiologie appliquée à l'éducation physique    | LANGLOIS, agrégé. |
| Stomatologie                                    | FREY.             |

## AGRÉGÉS EN EXERCICE

| MM.           |              |                   |            |
|---------------|--------------|-------------------|------------|
| ABRAMI.       | DESMAREST.   | LAIGNEL-LAVASTINE | PHILIBERT. |
| ALGLAVE.      | DUVOIR.      | LARDENNOIS.       | RATHERY.   |
| BASSET.       | FIESSINGER.  | LE LORIER.        | RETTERER.  |
| BAUDOUIN.     | GARNIER.     | LEMIERRE.         | RIBIERRE.  |
| BLANCHETIÈRE. | GOUGEROT.    | LEREBOULLET.      | RICHAUD.   |
| BRANCA.       | GUENIOT.     | LEQUEUX.          | ROUSSY.    |
| CAMUS (J.).   | GUILLAIN.    | LERI.             | ROUVIÈRE.  |
| CHEVASSU.     | GUILLEMINOT. | LÉVY-SOLAL.       | SCHWARTZ.  |
| CHAMPY.       | GRÉGOIRE.    | MATHIEU.          | TANON.     |
| CHIRAY.       | HEITZ-BOYER. | METZGER.          | TERRIEN.   |
| CLERC.        | JEANNIN.     | MOCQUOT.          | TIFFENEAU. |
| DEBRÉ.        | JOYEUX.      | MULON.            | VILLARET.  |
|               | LABBÉ (H.).  | OKINCZYC.         |            |

Par délibération en date du 9 décembre 1898, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Mon Père :

Le Docteur CHARLES MOUZON

---

A Ma Mère

---

A Monsieur le Docteur P. LEREBoullet,

*Professeur agrégé à la Faculté.  
Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades.*

*Dont la bienveillance amicale à  
mon égard ne s'est jamais  
démentie depuis cinq ans.*

---

A Monsieur le Docteur Ph. Pagniez,

*Médecin de l'Hospice de Bicêtre.*

*Qui m'a guidé de ses inspirations  
et de ses conseils dans toutes  
mes recherches sur les pla-  
quettes.*

---

A Mon Maître et Président de Thèse :

Monsieur le Professeur CH. ACHARD  
*Professeur de Clinique médicale à la Faculté,  
Médecin de l'Hôpital Beaujon,  
Secrétaire décennal de l'Académie de Médecine*

*En témoignage de ma reconnaissance  
et de mon admiration.*

---

A la Mémoire de Mon Maître vénéré :

Monsieur le Professeur J. DEJERINE  
*Professeur de Clinique des maladies du système  
nerveux,  
Médecin de la Salpêtrière,  
Membre de l'Académie de Médecine.*

A Madame DEJERINE-KLUMPKE

*En souvenir de l'affection qu'ils  
m'ont témoignée, et de la colla-  
boration à laquelle ils m'ont  
fait l'honneur de m'appeler.*

---

## A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

### *Stage :*

M. le Docteur BOURCY, *in memoriam* ; 1911-1912.

### *Externat :*

M. le Docteur L. PICQUÉ, *in memoriam* ; 1912-1913.

M. le Docteur CAUSSADE ; 1913-1914.

### *Internat provisoire :*

M. le Professeur DEJERINE, *in memoriam* ; 1914-1917.

M. le Docteur SÉGLAS ; 1916.

### *Internat :*

M. le Prof. agrégé P. LEREBoullet ; 1916 ; 1919-1920.

M. le Docteur HUDELO ; 1920.

M. le Professeur ACHARD ; 1920-1921.

M. le Docteur Ph. PAGNIEZ ; 1921.

---

## A MES AUTRES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. le Professeur A. GOSSET ;

M. le Professeur agrégé A. BAUDOIN, MM. les Docteurs  
L. RAMOND et Ch. FOIX, médecins des Hôpitaux ;

M. le Professeur agrégé R. GRÉGOIRE, MM. les Docteurs  
R. BAUDET, E. MICHON, A. MOUCHET, L. SAUVÉ, chi-  
rurgiens des Hôpitaux ;

MM. les Docteurs Ph. CHASLIN et J. NAGEOTTE, méde-  
cins de la Salpêtrière.

A M. le Professeur agrégé R. DEBRÉ ;

## Anatomie et propriétés générales des Plaquettes.

---

### I. Les plaquettes observées dans le sang citraté.

— Si l'on fait une prise de sang à la veine, à l'aide d'une aiguille d'assez fort calibre, dans une seringue contenant une petite quantité d'une solution concentrée de citrate de soude ( par exemple : 1 centimètre cube de citrate de soude à 10 % pour 9  $\text{cm}^3$  de sang, selon la technique de MM. Achard et Aynaud), on obtient du sang incoagulable, dans lequel les globules rouges et les globules blancs conservent leur forme bien régulière et leur aspect typique. Si l'on examine une goutte de ce sang au microscope, avec un éclairage modéré, on constate qu'elle contient, outre les hématies et les leucocytes, une troisième variété de corpuscules, moins nombreux que les globules rouges, mais plus nombreux que les globules blancs, plus petits que les uns et les autres, mais dont les caractères ne sont pas moins bien individualisés.

L'examen est particulièrement instructif si on le pratique dans la chambre humide de Malassez, après avoir dilué le sang citraté dans une solution fixatrice telle que le liquide de Marciano. En quelques minutes, on voit alors les globules rouges, puis les globules blancs, atteindre le plancher de la cellule. Mais les couches supérieures du liquide conservent en suspen-

sion de petits corps mobiles, de tailles inégales, dont la longueur est parfois inférieure au  $\frac{1}{3}$  du diamètre d'un globule rouge, mais peut être aussi supérieure à la moitié de ce diamètre.

A première vue, ces petits corps paraissent présenter des formes aussi variables que leurs dimensions : la plupart ont l'aspect de bâtonnets extraordinairement minces, bien rectilignes, entourés d'un halo extrêmement brillant. Ils sont animés de mouvements d'oscillation et de balancement assez rapides, et de mouvements plus lents de translation en masse qui évoqueraient aussitôt — n'était la notion de leur taille plus grande — la comparaison d'une culture de bacilles d'Eberth. D'autres ont encore une mobilité très nette, mais un peu moins rapide : leur halo est encore apparent, mais il est moins réfringent ; enfin, ils sont légèrement épaissis en fuseaux ou prennent même l'aspect d'ovales. Plus ils s'élargissent, plus ils s'éloignent de la forme en bâtonnets, et plus leurs mouvements s'atténuent, plus le halo s'estompe, plus le corps même de l'élément apparaît pâle, incolore, ou très légèrement bleuté par contraste avec les globules rouges, plus ils exigent enfin, pour être aperçus, une mise au point précise. De très rares éléments sont régulièrement arrondis : il faut une réelle attention pour les reconnaître, aucun halo ne les entoure ; ils semblent avoir perdu toute leur mobilité ; leur surface, extraordinairement pâle, tranchant à peine par une légère réfringence, paraît absolument homogène dans toute son étendue, et le moindre déplacement de la vis mi-

crométrique les fait disparaître.

Après quelques instants d'examen, on constate que ces divers aspects correspondent simplement aux diverses orientations que peuvent prendre, par rapport au rayon visuel, des éléments qui ont la forme de disques arrondis, légèrement ovalaires, aplatis et très minces, plan-parallèles et de taille inégale.

D'ailleurs, si on répète l'examen après une demi-heure environ, on constate que ces corpuscules ont atteint le fond de la cellule, et qu'ils ont pris presque tous leur forme ronde et leur teinte pâle sans halo. Quelques-uns seulement sont encore dressés verticalement, mais ils touchent le plancher par leur bord inférieur et, si on les suit avec un peu d'attention, on les voit, petit à petit, s'incliner, puis s'abattre sur ce plancher. Mais, si l'on a choisi un objectif et une lamelle qui viennent presque en contact, on peut, par un petit mouvement de la vis micrométrique, exercer sur la lamelle une légère pression qui crée un courant à l'intérieur de la chambre humide : on voit alors souvent de petits disques, qui se trouvaient immobiles et couchés horizontalement, se redresser, et reprendre leur aspect mobile en bâtonnets. Ce passage de l'une à l'autre forme est le caractère vraiment spécifique de ces corpuscules, qui peut toujours en permettre l'identification tant qu'ils ne sont pas altérés.

Ce troisième élément du sang a reçu les noms les plus divers : Globulins (Donné) ; Granulations libres (Ranvier) ; Hématoblastes (Hayem) ; Plaquettes du sang (Bizzozero) ; Thrombocytes (Dekhuysen).

Le terme de « Globulins » a l'avantage d'avoir été proposé par Donné, qui décrivit le premier ces corpuscules (1842), et aussi celui de ne rien préjuger de leur fonction ni de leur cycle évolutif. Le terme de plaquettes, par contre, s'accorde avec l'universalité de la terminologie étrangère, il reste, lui aussi, uniquement morphologique, et il paraît évoquer très exactement la forme réelle de l'élément qu'il désigne.

Quoi qu'il en soit, cette richesse de dénominations est le témoin des interprétations divergentes et contradictoires auxquelles ont donné lieu tous les points qui se rapportent à l'histoire des plaquettes : leur nature, leur forme, leur origine, leur évolution, leurs fonctions, leurs variations physiologiques et pathologiques, et tout d'abord leur existence même dans le sang circulant.

**II. Altérabilité des plaquettes.** — L'étude des plaquettes était rendue particulièrement décevante, en effet, et la constatation de leur existence quelquefois même difficile, par leur extrême altérabilité.

Si on se contente d'examiner entre lame et lamelle, par exemple dans une cellule à rigole — selon la technique de M. Hayem — une goutte de sang prise au doigt, sans adjonction d'aucun anticoagulant ni d'aucun fixateur, on peut assister à leurs altérations successives. Leur aspect discoïde disparaît presque aussitôt, et elles se transforment en corps arrondis, très réfringents, mais sans halo, dont la taille est plus petite que celle des plaquettes du sang citraté, et l'as-

pect globuleux, sphérique, contracté. Beaucoup sont rassemblées en amas plus ou moins volumineux. On parvient encore, pendant un certain temps, à distinguer les éléments qui constituent ces amas, mais l'agitation ne permet pas de les dissocier : une substance granuleuse, visqueuse, semble les entourer et les agglutiner. Ceux qui sont isolés conservent parfois une certaine mobilité, mais, dans ce cas, jamais ils ne se présentent sous la forme de bâtonnets. Il semble y avoir eu à la fois contraction et transformation globuleuse.

Puis, très rapidement, la forme des plaquettes devient irrégulière : elles s'étalent, soit sur le fond, soit sur le couvercle de la chambre humide, se hérissent de saillies anguleuses qui leur donnent un aspect polygonal, ou même de crénelures, de bavures, de prolongements filiformes.

Peu après, le réseau de fibrine apparaît brusquement. Or, les amas de plaquettes, ou quelquefois les plaquettes isolées se trouvent toujours au niveau des points d'entrecroisement des filaments de fibrine. Ils apparaissent alors comme incorporés dans le réticulum, dont ils semblent marquer les carrefours d'un point plus brillant et plus granuleux.

Tous ces derniers temps du processus sont ralentis par le refroidissement, qui les rend, de ce fait, plus faciles à observer. Aussi M. Hayem les a-t-il étudiés, pour la plupart, en hiver, à une température voisine de 0°. Mais, dans ces conditions, l'altération initiale des plaquettes n'en est pas moins rapide et il reste

généralement difficile de reconnaître, dans ces éléments, les petits disques d'une forme particulière, tels qu'ils nous sont apparus dans le sang citraté.

Il est cependant possible d'assister, par un autre procédé, au passage de l'une à l'autre forme. Si on abandonne, pendant quelques heures, le plasma citraté à la température du laboratoire, on voit les globules rouges se sédimenter assez rapidement ; mais le plasma qui surnage reste trouble ; lorsqu'on l'agite, il présente des ondes soyeuses comme une culture de bacilles d'Eberth (Aynaud) ; et si l'on prélève une goutte de ce plasma, on constate que le trouble est constitué presque exclusivement par des plaquettes extrêmement nombreuses, auxquelles se mêlent quelques rares globules blancs ou quelques stromas globulaires. Pendant les premières heures, ces plaquettes conservent le même aspect que dans le sang citraté frais. Mais, au bout d'une dizaine d'heures, on constate que, si quelques-unes d'entre elles offrent encore les diverses images qui caractérisent leur forme discoïde, la plupart sont devenues globuleuses, contractées ou crénelées comme celles du sang en voie de coagulation. D'autres semblent au contraire étalées, allongées en points d'exclamation, en flagelles, en haltères, ou en petits chapelets, ou encore incurvées, en accents circonflexes. Ces dernières formes sont extrêmement pâles ; on ne les constate guère dans le sang en voie de coagulation. Jamais, non plus que les premières, elles ne reprennent leur forme en bâtonnets, même après agitation du liquide.

Des constatations analogues peuvent être répétées dans le sang oxalaté (1/10° d'oxalate de potasse à 2 0/00), et, d'après Aynaud, dans le plasma au métaphosphate de soude (2 à 4 0/0 de métaphosphate en solution à 5 0/0). Mais les altérations se produisent plus vite, à ce qu'il nous a semblé, dans le plasma oxalaté que dans le plasma citraté. Elles apparaissent immédiatement avec d'autres anticoagulants : fluorure de sodium, peptone, eau salée hypertonique, extrait de sangsue. De même, le sang rendu incoagulable par le séjour dans la glace fondante (technique de Bürker) contient des plaquettes isolées, mais contractées, sphériques, et privées de leurs mouvements d'oscillation. Les altérations nous ont paru moins intenses dans le plasma au sulfate de magnésie (technique de Zimmermann).

La fixation directe du sang permet les mêmes constatations que le mélange immédiat du citrate : les solutions formolées sont particulièrement précieuses à cet égard ; les fortes concentrations de formol préconisées par MM. Courmont et André ne sont pas nécessaires ; le liquide de Marciano (1 0/0 de formol du commerce) est excellent. Les formes d'altération y apparaissent dans les mêmes conditions et y prennent les mêmes aspects que dans le citrate.

Essayons maintenant de retrouver les plaquettes sur un frottis de sang desséché. Si le frottis est très mince, s'il a séché très rapidement, si la lame était très propre, nous pourrions les discerner sous l'aspect de petits corps irréguliers, de teinte non homogène,

granuleux, parfois vacuolaires, de dimensions nettement inférieures à celles d'un globule rouge ; leur coloration est grisâtre, extrêmement pâle. Encore devons-nous prendre la précaution de les rechercher au point où la goutte de sang a pris contact avec la lame, là où elle a laissé généralement une petite trace circulaire, en deçà de l'origine du frottis : en effet, les plaquettes ont presque toutes adhéré aussitôt à la surface du verre, contre laquelle elles se sont aplaties et collées, si bien que la lamelle n'a pu les entraîner dans son mouvement de glissement.

Si l'on fixe le frottis et qu'on le colore par les procédés classiques (hématéine-éosine, bleus basiques, triacide), les plaquettes sont encore moins reconnaissables, irrégulières, sans forme et sans coloration différenciées, car, si elles sont faciles à fixer dans leur forme altérée, leurs affinités chimiques sont très faibles pour les colorants usuels.

En somme, les procédés d'examen du sang autrefois utilisés, aussi bien à l'état frais que sur frottis, ne permettaient pas de reconnaître aux plaquettes des aspects typiques. On a été obligé, pour les étudier, de recourir, soit à des anticoagulants, soit à des procédés spéciaux de prélèvement et de fixation du sang, soit enfin à des colorations de découverte relativement récente (bi-éosinates de bleu de méthylène ou colorants vitaux). Dans ces conditions, il est facile de comprendre que la préexistence des plaquettes dans le sang n'ait pas été admise facilement par les anciens auteurs et qu'elle ait été l'objet de nombreuses controverses.

**III. Les plaquettes préexistent dans le sang circulant.** — Ces controverses ont encore été compliquées par les erreurs de terminologie, qui ont fait attribuer le terme de plaquettes à des éléments dont l'assimilation, avec les globulins de Donné et avec les plaquettes de Bizzozéro, n'était rien moins que justifiée (Bettelheim, Laptschinski, Nedswetzki, Czermak, Poljakoff).

La description, que Donné apporte de son « globulin », permet de reconnaître les plaquettes par deux caractères : la dimension, de  $1/300^{\circ} \text{ m}_m$  tout au plus, qui correspond à la taille moyenne des plaquettes contractées, — et la tendance à se grouper en amas, agglutinés par une substance albumineuse. Mais, pour Donné, les globulins viennent du chyle et il semble y avoir confusion, à cet égard, avec les hémococonies.

Zimmermann (1846) reconnaît plusieurs autres propriétés essentielles des plaquettes. Tout d'abord, il introduit le premier dans la technique l'emploi d'une solution anticoagulante, en recevant le sang de cheval, prélevé par saignée, dans un volume égal de sulfate de magnésie à 6 %. De plus, il remarque que les plaquettes, auxquelles il attribue une dimension de 4 à 5  $\mu$ , et qu'il appelle « corpuscules élémentaires », se gonflent par l'eau et par l'acide acétique, et paraissent, sur ce point, réagir comme des éléments protoplasmiques, à l'inverse de ce qui se passe pour les granulations fibrineuses ou graisseuses, que nous appellerions aujourd'hui les hémococonies. M. Schultze

(1865) aboutit, sur ce dernier point, aux mêmes conclusions que Zimmermann, mais il se refuse à assimiler les granules, qu'il décrit, dans le sang fixé par le liquide amniotique de vache iodé, aux corpuscules élémentaires de Zimmermann : il considère ces derniers comme des artefacts dus au mode de prélèvement du sang.

Vulpian (1871) est d'accord avec tous les auteurs précédents pour insister sur la tendance à l'agglutination, et il ajoute un caractère important, l'adhérence au verre. Mais Ranvier (1873), étudiant par sa méthode personnelle les réticulums fibrineux, considère ces « granulations libres » comme des formations produites par la coagulation ; elles sont constituées pour lui, — comme plus tard pour Renaut (1889) — par la fibrine, et, si les réactions colorantes au Weigert ou à la rosalinine ne sont pas tout à fait les mêmes que celles du réseau fibrineux, c'est peut-être affaire de condensation ou de qualité différentes de la fibrine.

Les difficultés et les causes d'erreur dans les examens *in vitro* ne permettaient pas une conclusion certaine. Seule, la constatation de plaquettes dans le sang circulant pouvait emporter la conviction.

W. Osler (1874) constate que, dans les veinules et dans les gros capillaires du tissu cellulaire de jeunes rats qu'il vient de sacrifier, il existe des éléments analogues aux granules de Schultze, mais que les amas font défaut : les amas apparaissent dès que le sang fait irruption hors des vaisseaux.

Mais c'est Bizzozero qui, en 1882, cherchant à reprendre, sur les jeunes mammifères vivants, les expériences qui avaient permis à M. Hayem, dès 1879, de voir les plaquettes nucléées dans les vaisseaux du mésentère de la grenouille, constate la présence du troisième élément du sang dans la circulation, et qui lui donne le nom de plaquette. Il l'observe d'abord dans le mésentère de petits mammifères anesthésiés ; puis, — comme Weigert lui objectait l'influence possible de l'anesthésie, — dans l'aile de la chauve-souris, sans anesthésie (1884).

Les constatations de Bizzozero sont confirmées, pour les petits vaisseaux du mésentère, par Eberth et Schimmelbusch (1885), pour l'aile de la chauve-souris par C. Laker (1889). Elles ont été reprises également par Arnold, par Salvioli, par Sacerdotti, par M. Jolly, par MM. Achard et Aynaud, par Schilling. Eberth et Schimmelbusch, Laker, se sont efforcés de préciser la position des plaquettes dans le courant sanguin de vaisseaux de calibre appréciable. Pour Eberth et Schimmelbusch, lorsque le courant est normal, elles se trouvent au centre avec les globules rouges, alors que la zone marginale ne contient que des leucocytes. C'est seulement dans le cas où le courant se ralentit, que les leucocytes s'accumulent contre la paroi, et que les plaquettes viennent, elles aussi, s'y agglomérer. Pour Laker, au contraire, la présence des plaquettes dans la zone périphérique serait constante. Tous les auteurs sont d'accord pour décrire, aux plaquettes du sang circulant, des aspects variés qui

répondent à ceux que peut prendre un petit disque vu, soit de face, soit obliquement, soit, beaucoup plus fréquemment, de profil. Bizzozero, Eberth et Schimmelbusch, Bürker, les croient légèrement renflées à leur centre, parce que, de profil, elles paraîtraient fusiformes. M. Hayem, au contraire, leur décrit une dépression centrale qui les rapproche des globules rouges ; mais cette dépression apparente, due soit à un artéfact, soit à une confusion avec les hématies naines, n'a pas été retrouvée. MM. Achard et Aynaud décrivent les globulins comme plan-parallèles : nous pensons également que, dans les milieux fixateurs ou citratés, l'aspect des plaquettes est celui de petits disques à plans parallèles.

L'élasticité des plaquettes paraissait être la même que celle des globules rouges pour Laker. Pour M. Aynaud, au contraire, les plaquettes ne témoignent d'aucune élasticité lorsqu'elles reçoivent des chocs. Cette dernière opinion nous paraît plus exacte, du moins *in vitro* dans les liquides fixateurs.

Les plaquettes du sang circulant sont toujours nettement isolées : elles n'adhèrent pas les unes aux autres, jamais elles ne se mettent en piles comme les globules rouges ont toujours tendance à le faire.

Les constatations de Bizzozero et de ses imitateurs ont été très discutées. Certaines des critiques qui leur ont été faites (lésions ou compression des vaisseaux pendant l'examen-Weigert) ont pu être réfutées par un perfectionnement graduel d'une technique assurément très délicate. D'autres proviennent d'auteurs

(Lœwit) qui n'ont pu réussir à répéter les observations de Bizzozero, et qui leur ont opposé toute une série d'expériences négatives.

Ainsi Lœwit a essayé en vain d'observer des plaquettes en recueillant, dans l'huile, le sang d'une petite plaie cutanée. Mais l'huile, qui n'est pas miscible au sang, ne saurait évidemment le soustraire à l'action du suc des tissus. Lœwit croyait, par contre, voir apparaître secondairement les plaquettes dans le sang rendu incoagulable par l'extrait de sangsues ou par l'eau salée hypertonique (20 %), et Wooldridge rapportait des constatations analogues dans le sang de peptone. Ce dernier auteur observait seulement un précipité, qui n'avait pas de structure histologique et qu'il pensait être du fibrogène. Mais MM. Achard et Aynand ont montré que, dans toutes ces circonstances, les plaquettes sont très altérées, souvent agglutinées, quelquefois même détruites (au moins pour le plasma de peptone), et que, en tous cas, on ne peut s'attendre à leur retrouver les mêmes caractères que in vivo ou dans le sang de citrate. — Marino isole un fragment de vaisseau et l'ouvre dans l'alcool absolu. Il peut observer ainsi des globules rouges et des globules blancs, mais pas de plaquettes. Au contraire, s'il ouvre le fragment vasculaire dans l'alcool à 30°, il peut voir des globules blancs, mais pas de globules rouges. Cette expérience prouve seulement que, si les globules rouges sont hémolysés par l'alcool à 30°, les plaquettes peuvent être détruites par l'alcool absolu.

Lœwit met également en avant ce fait que, dans

les vaisseaux où on produit une stase artificielle, le sang s'enrichit en plaquettes. Mais Preisich et Heim, qui ont reproduit ces expériences, n'en ont pas confirmé les résultats.

Lœwit a vu apparaître, dans le sang soumis à la digestion artificielle, des éléments analogues aux plaquettes : mais Sacerdotti a montré que ces formations ne possédaient pas les caractères morphologiques des plaquettes.

Enfin, Lœwit fait remarquer que les plaquettes ne peuvent s'observer, in-vitro, dans de bonnes conditions, qu'à une température basse, et qu'elles ne sauraient ainsi supporter la température intravasculaire de 40° des petits mammifères. Or, MM. Achard et Aynaud ont constaté depuis lors que, dans les techniques qui respectent leur intégrité, les plaquettes atteignent au contraire leur optimum de conservation entre 37° et 40°.

Lœwit, d'ailleurs, n'apportait pas d'interprétation ferme de ces formations qu'il considérait comme artificielles : il les avait d'abord interprétées comme des précipitations de globutines (Globü lin-Plättchen mais leur réaction chimique était plutôt celle de la nucléine que celle de la globuline (Nuklein-Plättchen ; Lilienfeld, 1892). Il pensa alors qu'elles étaient détachées des leucocytes ou des cellules endothéliales ; plus tard il les identifia aux corps endo-globulaires des hématies.

MM. Achard et Aynaud ont apporté une dernière preuve de l'existence des plaquettes indépendamment

de tout artefact, en montrant que, si on prélève le sang directement à la veine par une canule paraffinée, si on le recueille dans des vases paraffinés, et si on l'examine en chambre humide maintenue à 37° par une platine chauffante, sur lamelle enduite de vaseline, on peut observer, sans adjonction d'aucun coagulant ni d'aucun fixateur, des plaquettes qui présentent, hors de l'organisme, les mêmes apparences, le même isolement, les mêmes mouvements que les plaquettes intravasculaires, ou que celles du sang citraté ou fixé. Les mêmes formes se retrouvent à l'ultramicroscope (Aynaud) : elles paraissent indépendantes des amas nébuleux de J. Comandon.

L'objection d'une production artificielle liée à l'emploi de liquides coagulants ou fixateurs dans l'examen des plaquettes (par exemple par défaut d'isotonie : Mosso, Petrone, Buckmaster, Samele, Castronuovo et Spirito) tombait ainsi, et une méthode pratique se trouvait en même temps créée pour étudier *in vitro* les propriétés vitales des plaquettes.

**IV. Les plaquettes sont des éléments vivants.** — MM. Achard et Aynaud ont constaté, en effet, que les plaquettes du sang de l'âne, examinées en milieu paraffiné ou huilé, entièrement soustraites, au cours des manipulations, non seulement à l'action du suc des tissus, mais encore au contact des corps qui se laissent mouiller, comme le verre, peuvent rester intactes pendant plusieurs heures, et conserver leur forme en bâtonnets, ainsi que leur mobilité. Or, si, au lieu de

les examiner sur platine chauffante vers 38°, 40°, on les observe à la température du laboratoire (15 ou 20°), un assez grand nombre d'éléments apparaissent sous leur forme arrondie. Si on les refroidit vers 6 ou 8° par immersion dans la glace fondante, tous les éléments se déforment ; ils deviennent contractés, irréguliers, granuleux, dénués de mobilité propre : ils ont même tendance à se rassembler en petits amas. Si, ensuite, on les réchauffe, on voit l'aspect mobile en bâtonnets reparaitre peu à peu. Si, par contre, on refroidit aux environs de 0°, surtout si le refroidissement est brusque, ou si l'on chauffe à 45°, les mêmes altérations se produisent et elles persistent définitivement, même après retour à la température optima. De même, tous les poisons protoplasmiques, l'eau distillée, l'éther, le chloroforme, la morphine, réalisent une altération rapide. De même encore une déplasmatisation, même très modérée, par exemple la dilution dans un liquide isotonique, de façon à maintenir la concentration du plasma au taux de 60 %, suffit à provoquer l'altération des plaquettes d'âne. De même, enfin, une modification trop grande de la concentration moléculaire, la diminution de la concentration étant beaucoup plus nocive que l'augmentation.

Les mêmes altérations se produisent sous les mêmes influences dans les plasmas citratés et oxalatés, mais moins facilement que dans le plasma pur en vase paraffiné, le citrate et l'oxalate exerçant sur les plaquettes une sorte d'action protectrice et conservatrice. Le

taux de concentration du citrate ou de l'oxalate nécessaires à cette action conservatrice est variable selon les espèces : il est plus fort pour le sang du chien que pour le sang de l'âne, plus fort encore pour le sang de brebis que pour le sang de chien : ce taux nous a paru faible pour le sang de l'homme, dont les plaquettes sont relativement faciles à observer et à conserver intactes. La concentration moléculaire intervient ici comme pour le plasma pur (point cryoscopique optimum  $\Delta$  0°56 pour le plasma citraté,  $\Delta$  0°60 à 0°70 pour le plasma oxalaté, d'après M. Aynaud).

Par contre, les plaquettes isolées par centrifugation et complètement déplasmatisées se comportent comme des éléments morts : elles ne subissent plus de nouvelles altérations, même sous l'action des acides ou des ferments digestifs. Celles qui apparaissent isolées ne sont mêmes plus agglutinables.

L'ensemble de ces réactions des plaquettes, l'existence d'une forme morphologique déterminée, qui exige un optimum de température, de milieu organique et de concentration moléculaire, l'altérabilité transitoire après action nocive légère, — définitive après action nocive plus intense, l'influence des poisons protoplasmiques sur cette forme, sont autant d'arguments qui permettent de préjuger la nature vivante des plaquettes.

La constatation, par MM. Achard et Aynaud, de grains ou de vacuoles de sécrétion, colorables uniquement en coloration vitale par le rouge-neutre, sans aucune altération morphologique de l'élément, l'étude

faite par Morawitz et Lœber d'un métabolisme respiratoire des plaquettes qui fait défaut pour les globules rouges, apportent encore de nouveaux arguments en faveur de la nature vivante de ces éléments.

**V. Les plaquettes sont indépendantes des autres éléments du sang.** — Bizzozero, en même temps qu'il avait décrit très exactement la forme des plaquettes, et qu'il avait prouvé leur existence dans le sang circulant, avait le premier affirmé leur autonomie, leur indépendance à l'égard des autres éléments. Mais, sur ce point encore, son assertion trouvait de nombreux contradicteurs.

Au moment des publications de Bizzozero, deux théories avaient cours sur l'origine des plaquettes :

1° M. Schultze donnait à ses « granules » une origine leucocytaire probable. Riess admettait cette hypothèse et donnait aux plaquettes le nom de « corpuscules de désintégration ». Neumann tendait à se rallier à cette hypothèse.

2° M. Hayem venait de développer sa théorie de l'« hémato-blaste », qu'il considérait comme un jeune globule rouge destiné à assurer la rénovation sanguine, et appelé à jouer en outre un rôle important dans la coagulation. Quant à l'origine de l'hémato-blaste lui-même, il la cherchait soit dans un dérivé nucléaire des leucocytes ou des hématies nucléées (1883), soit dans les cellules vaso-formatives (1889).

L'idée de considérer le plus petit élément du sang comme l'ancêtre des plus volumineux avait été déjà

émise par Donné ; elle avait été reprise par Zimmermann : elle allait être encore plus ou moins acceptée par Arndt, par Afanassiew, par Maurel, par Poljakoff, par Dominici. Elle devait surtout amener M. Hayem et ses élèves à toute une série d'observations pathologiques et cliniques qui ont fait entrer véritablement l'étude des plaquettes dans la pratique médicale. Mais l'idée directrice qui les avait guidés et qui, dès l'abord, avait été violemment critiquée par Neumann, n'a pas reçu confirmation, et les données que nous possédons maintenant sur la genèse des globules rouges ne permettent plus de semblables hypothèses.

1° La théorie de l'origine leucocytaire a été soutenue surtout par Alexandre Schmidt et son école, (Slevogt, Feiertag, A. Halla). A. Schmidt avait cherché à établir le rôle des leucocytes dans la coagulation, et il n'admettait pas l'importance que Bizzozero attribuait aux plaquettes à cet égard. Il décrit dans le sang toute une série de « sphérules granuleuses », de « masses granuleuses », de « grains », d'« amas de granules », qui sont tous d'origine leucocytaire.

Hlava, et, plus tard, Gabritschewski se rallient également à l'origine leucocytaire, et Malassez la considère comme la plus vraisemblable.

Mais les plaquettes proviennent-elles des noyaux des leucocytes ou de leur protoplasme ? Tandis que Howel, Lilienfeld, Maurel, admettent plutôt l'origine nucléaire, Müller les rattache aux granulations acidophiles, et

Dominici pense qu'elles naissent du protoplasme homogène basophile des mononucléaires, en particulier de certains mono à contours bourgeonnants des tissus lymphatiques, qui représentent les « cellules mères des globulins. » — C'est à une hypothèse du même genre que se rallie plus récemment Patella. La coloration des plaquettes s'éloigne cependant sur plusieurs points de la coloration du protoplasme mononucléaire : non seulement les colorants basiques ordinaires (bleu de méthylène, bleu de toluidine, bleu de Nissl, thionine) leur donnent une teinte beaucoup plus pâle, mais la pyronine (Pappenheim) les laisse absolument incolores (Foa, Aynaud).

2° Si l'hypothèse de l'origine des globules rouges aux dépens des plaquettes n'a guère été soutenue depuis les travaux de M. Hayem, par contre, de nombreuses observations ont été apportées et des séries variées d'expériences ont été tentées, pour rattacher les plaquettes à la désintégration des globules rouges.

Déjà, en 1886, J.-L. Gibson distinguait deux sortes de plaquettes : les unes, colorées, dérivées des globules rouges, les autres, incolores, dérivées du noyau des hématies nucléées. Chacune de ces deux origines allait être défendue par une série d'auteurs.

a) *La constitution des plaquettes par fragmentation des globules rouges* au cours de la coagulation a été étudiée par Wlassov, qui examinait des caillots fixés, inclus et colorés, et surtout par Arnold. Ce dernier

auteur conservait le sang cutané dans des cellules en moelle de sureau. Dans ces conditions, il voyait, sur des frottis colorés par la méthode de Weigert pour la myéline ou pour la fibrine, les plaquettes naître des globules rouges par fonte (plasmolyse), par expulsion (plasmorrhaxis) ou par bourgeonnement (plasmoschise). Feldbausch décrit des faits analogues sur le sang coagulant en présence d'iodure de potassium, de chlorure de sodium, de peptone, d'extrait de sangsue, de bleu de méthylène, — F. Müller, sur le sang coagulant dans la chambre antérieure de l'œil. Des études du même ordre ont été faites plus récemment par V.-E. Emmel sur l'évolution des hématies dans les cultures de tissus, mais l'auteur ne peut conclure formellement à l'identité des fragments cytoplasmiques observés avec les plaquettes de Bizzozero.

D'autres observateurs s'efforçaient de retrouver les étapes de la fragmentation globulaire, non plus pendant la coagulation, mais *in vivo* au cours de certaines intoxications hémolysantes. E. Welti avait cru assister à la genèse des plaquettes aux dépens des hématies après les brûlures, mais J. Salvioli n'a pu constater, expérimentalement, dans ces conditions, qu'une agglutination des plaquettes préexistant dans le sang circulant. E. Schwalbe et Solley utilisèrent l'intoxication par la toluyène-diamine, R. Pol, autre élève de Schwalbe, l'intoxication par le sulfure de carbone ou par la phénylhydrazine. Plus récemment, A. Fotti croyait pouvoir tirer des conclusions analogues de l'augmentation des plaquettes qui coïncide avec une

anémie considérable dans l'intoxication par la pyrodine ; mais de nouvelles études de Foa sur ce point ont apporté une interprétation toute différente des faits. Determann, après avoir observé in vitro, dans le sang conservé à 37°, l'apparition de bourgeons à la surface des hématies, pense que la formation des plaquettes aux dépens des globules rouges in vivo est fonction de la fragilité globulaire, et il s'efforce de le prouver par des numérations chez l'homme, dont la technique est tout à fait imparfaite et les résultats d'ailleurs peu démonstratifs. Marchesini a repris une conception analogue, et il trouve l'origine des plaquettes dans les hématies fragiles, granulo-filamenteuses.

MM. Achard et Aynaud, Aschoff et Derewenko ont montré qu'on peut bien observer, sous l'influence des poisons hémolysants (toluylène-diamine, venin de cobra, sérum d'anguille, saponine) des figures de fragmentation globulaire, mais ces figures restent nettement distinctes des plaquettes.

b) *La théorie de l'origine nucléaire des plaquettes* a paru trouver une justification dans la description des nombreuses *images centro-globulaires* que, depuis Böttcher (1866), certaines méthodes de fixation et de coloration faisaient apparaître dans les globules rouges, et qui avaient été attribuées à des résidus nucléaires : nucléoïde de Lavdovski (réaction azurophile après fixation au sublimé iodé ou à l'acide iodique) : nucléoïdes de Maximov ou de Hirschfeld (fixation à la cha-

leur) : nucléoïdes de Wlassov et de Maximov après fixation au sublimé, zoïde de Petrone, après coloration ferrique... Bremer, Maximov, Hirschfeld, Pappenheim, E.-O. Huber, Werzberg, admettaient que l'expulsion de ces formations endoglobulaires pouvait donner naissance à des « plaquettes libres ». Restait à savoir si cette libération devait toujours être considérée comme le fait d'un artefact (Bremer), si elle pouvait être le résultat d'une diminution de la résistance globulaire (Huber) ou si même elle ne pouvait pas s'opérer dans des conditions différentes dans le sang normal et dans le sang pathologique (cancer, néphrite chronique ; Pappenheim).

Mais Preisich et Heim ont montré que la plupart des fausses plaquettes obtenues dans ces conditions ne se colorent pas au Romanovski comme les vraies. Foa, Sacerdoti, ont insisté également sur les différences de coloration qui distinguent les divers nucléoïdes des plaquettes de Bizzozero, et sur l'accolement artificiel des plaquettes aux hématies, qui constitue sur les lames sèches une cause d'erreur importante. Vassale, Weidenreich, et surtout M. Jolly ne tardent pas, d'ailleurs, à montrer que tous les nucléoïdes doivent eux-mêmes être considérés comme des artifices de préparation. Ces auteurs n'admettent cependant pas l'autonomie des plaquettes. Vassale se rallie à l'hypothèse d'une origine globulaire, en raison de l'homologie admise avec les « plaquettes nucléées », qu'il a vues naître des hématies nucléées du poulet au

cours de l'intoxication par l'eau oxygénée, et M. Jolly incline vers l'origine leucocytaire.

Le nouveau mode de fixation récemment décrit par Schilling, pour compliqué qu'il soit, ne semble, pas plus que les précédents, permettre de voir, dans un aspect nucléoïde la « solution du problème des plaquettes ». Les interprétations de Schilling ont soulevé d'ailleurs, en Allemagne même, de nombreuses critiques. (Degkwitz, E. Brieger.)

L'hypothèse de la *production des plaquettes aux dépens du noyau des hématies nucléées*, par expulsion de fragments nucléaires, a été soutenue par Engel, Helber, qui pensent assister in vitro à leur naissance aux dépens des hématies nucléées dans le sang des embryons, — par Preisich et Heim qui croient l'observer dans la moelle du jeune cobaye, — par P. Schneider, qui retrouve dans les plaquettes de nombreux attributs nucléaires. Elle est admise comme probable par Weidenreich, par Spadaro, par Læwit, par Brockbank. L'absence des plaquettes anucléées, chez les ovipares qui possèdent à l'état normal des hématies nucléées, leur apparition chez les mammifères, et seulement à partir du moment où les hématies nucléées ne se rencontrent plus dans la circulation, constituaient, pour ces auteurs, une présomption en faveur de cette opinion.

Mais les résidus nucléaires des hématies, étudiés par M. Jolly, prennent jusqu'à leur disparition tous les colorants nucléaires avec plus d'intensité que les plaquettes. De plus, MM. Achard et Aynaud n'ont jamais

retrouvé les formes de passage dans le sang, ni chez les embryons de mammifères (souris blanche, cobaye, lapin, vache, brebis), ni au cours des anémies plastiques ou leucémiques, à normoblastes, ni dans les intoxications expérimentales par le plomb ou par l'acide pyrogallique. Ils ne les ont pas retrouvées davantage dans la moelle osseuse ; enfin, ils n'admettent pas que les plaquettes fassent défaut dans les organismes dont le sang contient des hématies nucléées. Ils retrouvent, en effet, des « globulins anucléés », non seulement dans le sang des jeunes mammifères, mais dans l'hémolymphe des vertébrés et dans le sang des ovipares, où ils existent indépendamment des « plaquettes nucléées », et sans avoir rien de commun avec ces dernières.

Beaucoup d'auteurs admettent d'ailleurs que les plaquettes sont d'espèces multiples, et qu'elles peuvent provenir d'origines variées, soit des globules rouges, soit des globules blancs, selon les cas. Telle est, par exemple, l'opinion de Engel, de F. Müller, de Hirschfeld, de Schwalbe, de Helber, de Grawitz, de Marino, de Martelli. C'est également celle de M. Retterer, pour qui les plaquettes constituent les produits ultimes de l'évolution des globules rouges et des globules blancs, soit *in vivo*, soit sous l'influence des actions mécaniques ou chimiques que comporte leur examen.

Ces longues discussions témoignent, comme MM. Achard et Aynaud l'ont bien montré, d'une confusion sur le terme de « plaquette », qui arrive à désigner successivement toutes les formations de petite

taille du sang, quels que soient leur aspect et les conditions de l'examen. Or, les plaquettes de Bizzozero, en raison de leur morphologie très spéciale et de leur altérabilité, ne peuvent être nettement identifiées que grâce à des précautions toutes particulières.

C'est ainsi que, dans le sang citraté ou en dilution formolée, les plaquettes se distinguent facilement des fragments de globules rouges, qui sont colorés — des globules nains (microcytes, « schistocytes » d'Ehrlich), qui sont également chargés d'hémoglobine, et que de nombreux auteurs ont considérés comme des variétés de plaquettes (Hayem, Gibson, Ziegler, Schwalbe, Buckmaster, et surtout Weidenreich chez le chat) — des poussières inertes qui n'ont pas leur forme ou leur réfringence, — et aussi des hémococonies qui constituent assurément la cause d'erreur la plus importante. Ces dernières sont de faible volume et ne peuvent simuler que des plaquettes de petites dimensions ; leurs mouvements sont généralement saccadés et capricieux, mais elles n'oscillent pas comme les plaquettes ; leur forme est presque toujours sphérique, et elles sont cependant fortement réfringentes, alors que les plaquettes intactes sont beaucoup plus pâles, et perdent leur halo brillant, lorsque, se présentant de face, elles prennent leur forme ronde.

Sur lame sèche et colorée, il est plus facile de faire la confusion avec des granulations leucocytaires libres, avec des noyaux d'hématies nucléées libérés, avec des fragments globulaires ou avec des flocons de fibrine.

Cependant, les affinités colorantes ne sont pas les mêmes.

Toutes ces particularités avaient toujours fait reconnaître l'autonomie des plaquettes à l'égard des autres éléments du sang, par tous les auteurs qui avaient strictement limité leur étude aux éléments décrits par Bizzozero, et cela, qu'il s'agit des plaquettes examinées sur frottis (Muir, P. Foa, A. Petrone 1897-1901), ou, mieux encore, des plaquettes examinées à l'état frais, — comme c'était le cas pour Mosen et pour Lœb qui utilisaient l'oxalate pour les rassembler en grande quantité, — pour Sacerdotti qui renouvelait les constatations de Bizzozero, — ou encore pour Bürker, qui utilisait la sédimentation d'une goutte de sang recueillie sur lame paraffinée pour isoler les plaquettes des éléments plus lourds.

Mais l'autonomie des plaquettes n'a été définitivement établie que par l'ensemble des travaux de MM. Achard et Aynaud.

Jamais ces auteurs n'ont pu mettre en évidence la naissance d'un élément présentant l'aspect des plaquettes de Bizzozero aux dépens d'un globule rouge ou d'un globule blanc. Jamais non plus ils n'ont trouvé de formes de transition. Non seulement la forme de ces éléments, leur mobilité, leur réfringence particulière, leur sédimentation plus lente, leur altérabilité si élective sous certaines influences comme celle du suc de tissus qui laisse intacts les globules rouges et les globules blancs, la constance de ces différents caractères chez tous les mammifères, malgré de légères

dissemblances dans leur taille et dans leur nombre, constituent les attributs d'une individualité morphologique indiscutable ; mais leur structure même paraît absolument spéciale.

Même dans les « crises hémotoblastiques » consécutives aux saignées chez l'animal, ou dans les augmentations liées aux anémies chez l'homme, aucune plaquette ne présente la moindre teinte hémoglobique. Les solutions hypotoniques (Vallet), l'acide acétique à 1/150 ou à 1/200, qui hémolysent les globules rouges ne détruisent pas les plaquettes, mais les gonflent comme les leucocytes en faisant apparaître à leur intérieur une substance granuleuse. Enfin, les colorants comme l'éosine, qui colorent les globules rouges, prennent à peine sur les plaquettes ; la résistance aux agents chimiques est encore plus marquée pour les plaquettes déplasmatisées que ne détruisent même pas les acides forts, la pepsine, la pancréatine.

D'autre part, les affinités tinctoriales faibles, mais remarquablement constantes des plaquettes ne les rapprochent de celles d'aucune variété de leucocytes. Ni les noyaux, ni le protoplasme des leucocytes granuleux, ni même le protoplasme basophile des mononucléaires ne leur sont assimilables. Elles sont nombreuses dans des sangs d'embryon où les leucocytes font presque entièrement défaut (Achard et Aynaud). Par contre la lymphe (Mosen), les sérosités (Buckmaster), même lorsqu'elles sont inflammatoires, hémorragiques ou purulentes (Aynaud), ne contiennent pas de plaquettes, malgré leur richesse en globules blancs,

et cela aussi bien chez l'homme que chez l'animal en expérimentation. Même dans les cas, très rares, où on peut assister à des fragmentations leucocytaires (Aynaud au cours d'une brûlure étendue chez le chien), jamais les fragments leucocytaires ne ressemblent à des plaquettes. Enfin, comme Moravitz le fait remarquer, en admettant même que toutes les variétés de leucocytes pussent donner des plaquettes, et que la survie des éléments générateurs nucléés ne fût pas plus longue que celle de leurs produits anucléés, il faudrait admettre que chaque leucocyte pourrait donner naissance à 40 ou 50 plaquettes, ce qui paraît difficile à accepter.

La préparation du sérum antiplaquette par MM. Le Sourd et Pagniez constituait une dernière preuve, particulièrement démonstrative, de l'autonomie du troisième élément du sang. En effet, ce sérum se montrait dénué de toute action leucolytique ou hémolytique, alors qu'il exerçait sur les plaquettes, *in vitro* et *in vivo*, une action beaucoup plus intense, plus rapide et plus durable que les sérums hémolytiques.

**VI. Les plaquettes sont-elles assimilables à des cellules ?** — L'autonomie des plaquettes étant admise, ne comporte-t-elle pas la nature cellulaire de ces éléments ?

Deux ordres de constatations ont été apportées en faveur de cette nature cellulaire :

- 1° L'émission de *pseudopodes* ;
- 2° L'existence d'un *noyau* visible après certaines

fixations, et nettement colorable par une nouvelle teinture, le Giemsa.

La théorie cellulaire fut formulée en 1901 par Deetjen. Les pseudopodes étaient constatés dans du sang frais, examiné sur lames recouvertes de gélose salée au métaphosphate acide de potasse, et au phosphate de soude. Ils étaient accélérés par la température de 40°. L'image centrale, assimilable à un noyau, avait déjà été décrite par M. Hayem (1883). Elle était visible après fixation à l'osmium sous forme d'un « corps interne » plus réfringent que la portion périphérique, très pâle, de l'élément, et colorable par les couleurs basiques d'aniline.

Dekhuysen confirme ces constatations, et il généralise la théorie cellulaire. Les plaquettes des mammifères jouent, dans la coagulation, le rôle qui est réservé à des leucocytes chez les ovipares et chez les invertébrés. Ces deux sortes d'éléments, si différents en apparence, ne font qu'un au point de vue de l'anatomie comparée et de l'aptitude fonctionnelle : ce sont des « thrombocytes ».

Les études de Deetjen et de Dekhuysen ont eu un certain retentissement. Elles ont été confirmées, dans leur ensemble, par Kopsch. Petrone, Schwalbe ont admis l'existence des « thrombocytes ».

Mais une étude plus attentive des « pseudopodes » permet de se rendre compte qu'il ne s'agissait pas là de véritables mouvements amiboïdes actifs. Jamais ces « pseudopodes » ne se rétractent, et les poisons protoplasmiques (acide phénique, chloroforme), qui

arrêtent les mouvements des leucocytes, sont sans action sur ceux des « thrombocytes » (Wlassov et Sepp, Buckmaster, Jolly).

D'autre part, M. Aynaud a montré que, si le métaphosphate de soude a une action conservatrice sur les plaquettes, la gélose les altère rapidement : les prétendus pseudopodes sont des prolongements rameux, tels qu'il en apparaît toujours dans les plaquettes en voie d'altération.

Des auteurs récents, comme nous le verrons, leur attribuent néanmoins un rôle physiologique : ce ne sont plus des thrombocytes, mais des « thigmocytes » (de *Θιγγανω* je touche) (Tait et Gunn).

La coloration d'éléments nucléés à l'intérieur des plaquettes a été, et reste encore l'objet de travaux importants et de nombreuses discussions.

Deetjen avait d'abord utilisé l'hématéine et les couleurs basiques d'aniline. Kopsch s'était servi de l'hématéine au fer, du vert de méthyle, de la thionine. Kemp, Harris et Calhoun employaient également le vert de méthyle : ils soumettaient les plaquettes à la digestion peptique et chlorhydrique, et ils obtenaient un résidu auquel ils accordaient la valeur d'un reliquat nucléaire, car la digestion pancréatique le faisait disparaître. Mais les résultats positifs obtenus dans ces conditions n'ont pas été entièrement confirmés. Ebner, Puchberger, Schridde, Pappenheim, Aynaud, observent que la coloration des plaquettes par le vert de méthyle reste toujours très pâle et ne l'emporte pas de beaucoup en intensité sur celle que peuvent donner les colorants

acides (éosine, iode-éosine, orange). A l'égard de l'ensemble des colorants usuels, les plaquettes paraissent amphophiles avec une très légère prédilection basophile (Malassez), et il semble, autant qu'on en peut juger étant donné leur extrême minceur, que leurs affinités tinctoriales sont dans l'ensemble très médiocres.

Mais, l'année même des publications de Deetjen et Dekhuysen, Argutinski, étudiant les applications du Giemsa à l'étude du sang des paludéens, constata que les plaquettes étaient toujours colorées d'une manière très nette par ce colorant, donnant lieu ainsi, en cas d'accolement aux globules rouges, à des images pseudoparasitaires, dont le diagnostic est d'ailleurs assez facile (Nattan-Larrier, Swingle). Elles contenaient toujours, au milieu d'un protoplasme d'un gris bleu pâle, des granulations fortement colorées en violet rougeâtre, comme les noyaux des leucocytes.

Argutinski pensait que c'étaient là les débris d'un noyau qui avait été dissocié par l'altération de l'élément. Sur ce dernier point, son opinion n'a pas prévalu, car jamais on n'a pu mettre en évidence, même sur les plaquettes les mieux conservées, ni membrane nucléaire, ni nucléoles, ni figures mitotiques (Pappenheim, Weidenreich). Mais l'existence des granulations violettes après coloration au Romanowski (Preisich et Heim) ou aux différents produits qui en dérivent (Bleu de Marino, Giemsa, Leishmann...) a été universellement constatée. L'hypothèse d'une origine hémoglobinique (Ferrata) paraît peu vraisemblable, et il semble

impossible de les distinguer, à première vue, de granulations nucléaires. Elles se retrouvent, d'ailleurs, même sur les plaquettes les plus altérées, et avec tous les fixateurs. Mais elles sont particulièrement nettes, et leur forme est plus précise, si les plaquettes sont fixées ou du moins stabilisées au contact même de la petite plaie cutanée : il suffit, pour cela, de pratiquer la piqûre soit à travers une goutte d'acide osmique au 1/100 (Kemp, Vallet), soit à travers une goutte de sulfate de magnésie en solution à 14 % (Sahli). Le sang citraté pris à la veine, puis fixé par adjonction de formol ou d'acide osmique, donne, bien entendu, plus de garanties de bonne stabilisation. Pour la netteté et la bonne conservation, la coloration a avantage à être lente : colorant très dilué laissé longtemps, par exemple Giemsa dilué au 1/40 ou même au 1/100, laissé deux heures (Vallet), trois à quatre heures (Sahli), ou même davantage (Foa pour les coupes d'organes). Kemp, Vallet enrichissent leurs frottis en plaquettes, en recevant une goutte de sang un peu grosse sur la lame et en faisant passer aussitôt un courant d'eau salée : les globules sont entraînés, alors que les plaquettes ont déjà adhéré au verre.

Si la présence des granulations est constante dans les sangs normaux, leur abondance et leur disposition sont variables. Elles peuvent se disposer en grappes, en couronnes, en fer à cheval ; elles peuvent être disséminées ou agminées, centrales ou excentriques, et elles semblent parfois limiter une vacuole.

Vallet pense qu'il s'agit d'une véritable substance

nucléaire diffuse, analogue à celle des bactéries et qu'elle suffit à caractériser les plaquettes comme des cellules, « les plus petites de l'organisme. »

Schwalbe, Grawitz, Arnold, Weidenreich admettent une interprétation analogue, mais ils ne vont pas jusqu'à assimiler les plaquettes à des cellules.

Lilienfeld avait déjà caractérisé les plaquettes, au point de vue chimique, comme composées de nucléïne, et les dosages d'analyse élémentaire faits par M. Aynaud avec A. Vila ne vont pas à l'encontre de cette opinion, puisqu'ils mettent en valeur la présence de phosphore, associé, il est vrai, à des lipoides, dans leur composition.

Certes, des arguments importants militent contre la présence de substance nucléaire vraie dans les plaquettes (coloration difficile ou imparfaite avec le vert de méthyle, la thionine, la safranine, l'hématéine). On ne peut plus, sur ce point, rapprocher les plaquettes des bactéries. Mais les granulations chromatiques de l'hématozoaire, celles des trypanosomes et des piroplasmes présentent les mêmes caractères, et il est permis de penser qu'il s'agit là d'une variété spéciale de substance nucléaire.

Quant à la répartition réelle de cette substance, il semble que ce soit en réalité une diffusion homogène dans tout l'élément, car M. Aynaud a montré que, si, au lieu d'étaler le sang avant de le fixer, on le recueillait dans une solution fixatrice osmiée ou mieux encore formolée, et si on étalait seulement après la fixation, le Giemsa ne donnait plus de granulations,

mais une coloration violacée uniforme de la plaquette tout entière, à la seule condition que le sang fût fixé alors que les plaquettes étaient encore intactes.

L'usage des *colorants vitaux* allait-il apporter des données plus sûres et plus précises sur la structure de ces éléments si fragiles et si altérables ?

En 1901, Levaditi étudie les plaquettes, dans un cas de leucémie myéloïde, sur des lames à la surface desquelles il a étalé et fait sécher une goutte de bleu de crésyl brillant en solution alcoolique : le plasma dissout le colorant et les plaquettes apparaissent nettement tachetées de bleu, arrondies et souvent en amas. M. Pagniez a recommandé un procédé analogue : la solution de crésyl est évaporée sur place et à chaud au lieu d'être étalée ; une goutte de sang est mise au contact de la petite tache bleue et est immédiatement recouverte d'une lamelle. Les plaquettes se colorent très vite par ce procédé, avant même les leucocytes ; leur coloration paraît homogène, et les précipités de bleu ne se localisent pas à leur surface. M. Aynaud a employé avec avantage, pour éviter les altérations superficielles et les précipités, une solution citratée de bleu.

Rosin et Bibergeil, Cesaris-Demel, Weidenreich, Püchberger, H.-C. Ross ont également employé différents bleus, mais surtout le bleu de crésyl brillant. Rosin et Bibergeil, M. Jolly ont eu recours, en outre, au rouge neutre avec des techniques analogues. Avec le bleu de méthylène associé à l'éosine par exemple, Rosin et Bibergeil constatent que les plaquettes pren-

ment d'abord, avant même les leucocytes, une coloration bleue homogène qui porte sur toute leur partie centrale, alors que la périphérie reste incolore ; puis les granulations rouges apparaissent à l'intérieur de la zone colorée et gagnent ensuite la zone excentrique, laissant une vacuole centrale, qui se boursoufle progressivement : il s'agit là certainement d'altérations postvitalles ou agoniques, qui rendent bien compte de celles que peuvent réaliser sur un frottis la dessiccation ou une fixation trop énergique.

MM. Achard et Aynaud estiment que, seules, doivent être considérées comme des colorations vitales celles qui portent sur du sang pris directement dans le courant circulatoire à la veine, maintenu stable par le séjour en vase paraffiné ou par les solutions citratées ou oxalatées. En ajoutant  $1/2 \text{ } \frac{\text{c}}{\text{m}^3}$  de rouge neutre, dissous à  $1 \text{ } \frac{\text{o}}{\text{c}_{10}}$  dans l'eau physiologique, à  $9 \text{ } \frac{\text{c}}{\text{m}^3}$   $1/2$  de sang d'âne en tube paraffiné à la température du laboratoire, de façon à diluer le colorant à  $1/20.000$ , ils observent, au bout de vingt minutes, sur certaines plaquettes, l'apparition de 2 à 3 granulations rouges, alors que les éléments restent parfaitement normaux par ailleurs. Ces granulations, sphériques, régulières, ont la taille des granulations éosinophiles des leucocytes. Elles sont situées à l'intérieur des éléments, et non à leur surface ; elles n'apparaissent que sur les plaquettes vivantes, car les plaquettes déformées pour une raison quelconque restent absolument incolores. Bien plus, elles disparaissent au bout d'un certain temps, lorsque les plaquettes s'altèrent. Jamais, sur

les éléments vivants, la coloration ne diffuse sur toute la surface. MM. Achard et Aynaud comparent ces granulations aux granulations rhagiocrines décrites par Renaut dans le tissu conjonctif et à celles qu'on peut observer chez les amibes et chez les trypanosomes. Ils ne se prononcent pas sur le substratum granulaire ou vacuolaire qui absorbe le colorant. Ils inclinent néanmoins vers un processus sécrétoire. Il faut remarquer que leurs constatations ne s'appliquent qu'à une partie des plaquettes observées, et on peut rappeler à ce propos qu'une partie seulement des leucocytes de divers ordres fixe le rouge neutre. (Histiocytes de Aschoff et Kiyono).

Le bleu de crésyl brillant, le bleu de méthylène, le bleu azur permettent d'observer des granulations analogues, soit après mélange au sang *in vitro*, soit après injection intraveineuse. Mais, à la différence de ce qui se passe pour le rouge neutre, les granulations bleues n'apparaissent que sur des éléments altérés, si bien que le bleu, réduit par le sang citraté à l'étuve hors du contact de l'air à la partie inférieure du tube, laisse les plaquettes intactes au point de vue morphologique, alors qu'à la partie supérieure du même tube, le bleu non réduit colore des plaquettes déformées et irrégulières.

La plupart des autres colorants altèrent encore davantage les plaquettes par eux-mêmes. Quelques-uns même (trypanroth, carmin d'indigo, safranine, éosine) agglutinent les plaquettes de certains animaux (chien).

On ne reconnaît généralement dans les plaquettes ni granulations graisseuses, ni glycogène, ni granulations chromaffines. Ehrlich a cependant décrit des inclusions glycogéniques et Césaris-Demel aurait trouvé des granulations graisseuses au Sudan III au cours des anémies graves.

Aucune membrane ne devient apparente à leur pourtour, ni sous l'action des fixateurs ou des colorants, ni dans les solutions à forte concentration moléculaire qui amènent leur rétraction. Cette dernière circonstance entraîne seulement, si l'on fixe avant d'étaler, une condensation de la substance chromatophile à la périphérie, sous forme d'une bordure nette et régulière.

#### **VII. Y a-t-il plusieurs variétés de plaquettes ? —**

Il faut beaucoup de prudence avant de tenter une classification morphologique parmi les plaquettes normales ou pathologiques. L'inégalité de leur taille, la facilité et l'inégalité flagrantes de leur altération dans tous les sangs examinés, même les plus normaux, obligent à n'accepter que sous les plus extrêmes réserves les variétés multiples (jusqu'à douze : Zeller) que l'on a pu décrire récemment dans leurs aspects. Ces variétés sont caractérisées surtout par leur taille (plaquettes géantes déjà signalées par M. Hayem, par M. Lenoble dans les purpuras, par Fonio dans les anémies chroniques ; plaquettes naines) et dans leur structure au Giemsa (coloration plus ou moins basophile ou azurophile du fond ; granulations chromatophiles plus

ou moins abondantes, plus ou moins ramassées, vacuoles centrales). Certaines des techniques que l'on a proposées pour cette étude dans les sangs normaux sont manifestement entachées d'erreur, puisqu'elles ne comportent l'étalement que le lendemain de la prise du sang à la veine (Zeller).

Plus intéressantes seraient les altérations que Glanzmann aurait pu retrouver au cours des maladies hémorragipares en utilisant une technique uniforme de coloration (méthode de Sahli). Encore pourrait-on souhaiter voir ses conclusions reposer sur une mise au point plus précise des types morphologiques normaux.

**VIII. L'origine autonome des plaquettes.** — La notion de l'autonomie des plaquettes, telle qu'elle ressortait de cette longue suite de travaux, et surtout de ceux de MM. Achard et Aynaud, posait d'une façon toute nouvelle la question de l'origine de ces éléments.

Tout d'abord, une constatation : les plaquettes ne paraissent pas se reproduire dans le sang, ni par division indirecte, ni par mitose. Ce fait s'accorde bien avec l'absence d'un noyau véritable. Les figures de bipartition (figures en haltères, aspects monoliformes), décrites par Foa et Carbone, par Spandaro, ne sont en réalité que des formes d'altérations.

L'hypothèse d'une *origine endothéliale* a été signalée par beaucoup d'auteurs (Mosen, Löewit, Aynaud, Le Sourd et Pagniez) mais jamais elle n'a fait l'objet d'une étude spéciale. Il faudrait d'ailleurs admettre

qu'il y aurait là une propriété limitée aux endothéliums de la circulation sanguine, puisque la lymphe ne contient pas de plaquettes.

Par contre, les investigations devaient tout naturellement se porter vers les organes hématopoïétiques.

Les premières recherches concernèrent les *formations lymphoïdes*. Czermak pensait trouver l'origine des plaquettes dans les « Tingible Körper » des ganglions et surtout des follicules intestinaux. Mais les affinités tinctoriales des Tingible-Körper restent toujours nettement nucléaires. G. Vassale, recherchant dans les principaux organes la présence des plaquettes, en trouve exclusivement dans les ganglions et dans la rate. Dominici, au cours de ses études sur la structure de la rate et sur la systématisation des organes hématopoïétiques, aboutit à la même constatation. Mais il formule plus nettement sa théorie sur l'origine des plaquettes. Il figure, à plusieurs reprises, dans les follicules de la rate, des cellules mononucléaires, à protoplasme basophile, qui se rapprochent beaucoup des moyens mono, et qui se relie aux plasmazellen par tous les intermédiaires. Ces cellules ne se distinguent que par l'aspect bourgeonnant et déchiqueté de leur bordure protoplasmique. Or, ces bourgeons périphériques se détachent parfois, et constituent de petits fragments isolés, qui ont la forme, les dimensions, et, du fait de leur peu d'épaisseur, la coloration gris bleu pâle des plaquettes. Dominici appelle les éléments d'origine, les « cellules-mères des globulins ».

Mais les constatations de Dominici ont été criti-

quées par Foa. Foa montra que les vraies plaquettes n'ont aucune affinité pour la pyronine, alors que ce colorant teinte en rouge vif le protoplasme des mononucléaires et les petites plages protoplasmiques qui s'en détachent. Il n'y a guère, dans les ganglions, que de « fausses plaquettes » (Foa, Aynaud).

Par contre, il existe bien, dans la *rate*, des plaquettes vraies, assez nombreuses, et c'est même le seul organe où l'on puisse facilement et constamment les mettre en évidence, tant chez l'homme que chez l'animal (Foa et Carbone, Aschoff, Preisich et Heim, Pappenheim, Aynaud, Schridde, Schilling, Le Sourd et Pagniez, Downey, Kaznelson...). Il est utile, pour bien les colorer, d'avoir une fixation parfaite (Foa utilise la chaleur pendant deux heures à 95° ; MM. Le Sourd et Pagniez recommandent le liquide de Dominici de douze à quinze heures) et de ne colorer que des coupes très minces. MM. Le Sourd et Pagniez recommandent également de colorer au Giemsa en 2 temps : (d'abord douze à quinze heures dans la dilution à 1/60, puis quatre à cinq heures dans la dilution à 1/20), et de n'employer, pour le montage, ni eau ni alcool : en sortant du Giemsa, les coupes sont passées par une série de mélanges d'acétone et de xylol, versés goutte à goutte jusqu'à déshydratation et différenciation. M. Aynaud a utilisé la méthode par impression ou l'émulsion de la pulpe en milieu citraté, et il a pu voir, dans le dernier cas, des plaquettes mobiles avec leur aspect en bâtonnets et leur halo. Les plaquettes de la rate ne se rencontrent pas dans les corpuscules de Mal-

pighi, mais surtout dans les sinus, et quelquefois dans les cordons de Billroth. Elles s'y présentent souvent en lignes ou en amas.

La présence des plaquettes dans la rate est passible de plusieurs interprétations. Elle ne permet assurément pas, par elle-même, de rien préjuger du rôle de cet organe dans le cycle évolutif de l'élément. Cependant, Aschoff, Foa et Carbone, avaient d'abord envisagé l'hypothèse de l'origine splénique. Preisich et Heim, au contraire, utilisant le Romanovski, y avaient observé et figuré l'absorption des plaquettes par des macrophages : la rate était pour eux un lieu de destruction. La plupart des constatations anatomiques, expérimentales et cliniques sont en faveur de cette seconde hypothèse.

Les figures de macrophagie ont été retrouvées, chez l'homme, par Bernhardt, par MM. Le Sourd et Pagniez, par Kaznelson, dans les rates infectieuses, et principalement dans les rates typhiques. Par contre, aucune image n'a été observée, qui puisse traduire la naissance de plaquettes aux dépens d'un élément quelconque de la rate, et cela même dans les périodes de multiplication qui suivent les saignées (Le Sourd et Pagniez).

Au point de vue expérimental, la splénectomie ne fait pas disparaître les plaquettes, et n'abaisse même certainement pas leur chiffre dans le sang (Fusari, Foa et Carbone, Aynaud). Certains auteurs ont même vu son augmentation chez le lapin (Port et Akiyama). D'autre part, si l'injection intraveineuse de plaquettes

chez le lapin ne modifie pas leur abondance dans la rate (Foa et Carbone), l'injection de sérum antiplaquette provoque leur accumulation dans cet organe, de même que les saignées répétées (Le Sourd et Pagniez). Quant à l'influence de l'irradiation Röntgen sur le chiffre des plaquettes, elle paraît généralement nulle expérimentalement sur des rates normales (Helber et Linser). En tous cas son mode d'action est trop complexe pour qu'on puisse en tirer argument dans un sens ou dans l'autre.

Cliniquement, la multiplication rapide et considérable des plaquettes dans le sang après la splénectomie dans certains purpuras hémorragiques, dans certaines anémies spléniques (Ottenberg et Rosenthal, Kaznelson.....) et même chez les blessés (Arloing) paraît en faveur d'une destruction de ces éléments dans la rate. Les cas anatomo-pathologiques qu'a étudiés Kaznelson, l'incitent même à admettre que cette destruction serait un phénomène généralisé à tout le système réticulo-endothélial (cellules de Kupffer, capillaires de la moelle osseuse).

A la richesse de la rate en plaquettes s'opposait l'absence à peu près complète de ces éléments dans la *moelle osseuse*. Sur ce point, tous les observateurs étaient d'accord (Vassale, Foa, Preisich et Heim, Aynaud, Le Sourd et Pagniez). C'est seulement dans la moelle de jeunes cobayes, nous l'avons vu, que Preisich et Heim avaient cru en observer la naissance aux dépens des hématies nucléées.

Mais, en 1906, J.-H. Wright apporte la relation de constatations qu'il a faites sur de jeunes chats. Utilisant un procédé spécial de coloration (fixation à l'alcool méthylique, coupe très mince, déshydratation et éclaircissement à l'acétone sans alcool ni xylol, puis Giemsa), il compare la structure des plaquettes de la rate et celle des mégacaryocytes de la moelle osseuse : les plaquettes montrent, dans ces conditions, une zone centrale, granuleuse, rouge ou violette, et une zone périphérique un peu plus étroite, bleue, homogène et hyaline, bordée par une limite plus ou moins irrégulière. La structure des mégacaryocytes est très analogue. Or, la zone bleue périphérique, relativement très étroite, de ces derniers éléments présente, chez un certain nombre d'entre eux, des boursouflements, des bourgeonnements, des prolongements plus ou moins déchiquetés, de véritables pseudopodes, à l'intérieur desquels vient ensuite pénétrer la zone centrale, de teinte rouge violacée. Certains de ces pseudopodes s'engagent dans les capillaires et se fragmentent. Les éléments ainsi détachés se disposent volontiers en files de trois ou quatre, ou en chapelets de plusieurs douzaines. Ils constituent alors, avec tous leurs caractères, de véritables plaquettes. Les mégacaryocytes, qui concourent à la formation des plaquettes, semblent s'épuiser : certains d'entre eux sont presque dépourvus de protoplasme ; d'autres sont réduits à leurs noyaux. Wright représente, sur microphotographies, les différentes étapes de ces processus.

D'assez nombreux faits sont venus étayer la théorie de Wright.

Les constatations, que Wright avait faites chez le chat, ont été répétées par Ogata, non seulement chez le chat, mais aussi chez le lapin et chez le rat (1911); par MM. Le Sourd et Pagniez (1913), chez le cobaye et chez le lapin, par Naegeli (1914), par Ferrata et Negreiros-Rinaldi (1915), par Gazetti (coloration vitale). Chez l'homme, Schridde (1911) confirme les observations de Wright sur la structure des mégacaryocytes, mais il ne peut mettre en évidence la naissance des plaquettes à leurs dépens. Ce dernier phénomène est figuré, par contre, en 1917, par Kaznelson.

Pour Cesaris-Demel (1919), il ne s'agit pas là d'une fonction limitée à la moelle osseuse. La formation des plaquettes par les mégacaryocytes s'observe également chez le fœtus, dans la rate, et surtout dans le foie, tant que ces organes possèdent une activité hémato-poïétique. Non seulement les chapelets de plaquettes, issus des mégacaryocytes, s'engagent dans les capillaires, mais ils y entraînent les mégacaryocytes eux-mêmes, qui achèvent de fragmenter leur protoplasme dans la circulation veineuse. Cette conception est d'ailleurs discutée par G. Pianese et par A. Perroncito. Ce dernier auteur constate néanmoins que la « plaquettose », consécutive à l'intoxication par la pyrodine, persiste après saignée et réinjection du sang défibriné, ce qui est en faveur d'une origine extrasanguine des plaquettes.

Les images figurées par Wright ont d'ailleurs été

retrouvées même par des partisans de l'origine globulaire des plaquettes ; ces derniers admettent, soit qu'une partie des plaquettes peut provenir des mégacaryocytes (Schwalbe), soit qu'il s'agit de fausses « plaquettes » d'origine « hémohistioblastique » (G. Castronuovo).

Il était intéressant d'étudier l'action que pouvaient avoir, expérimentalement, sur les mégacaryocytes et sur les plaquettes, les substances capables, soit de stimuler, soit d'inhiber l'activité de la moelle osseuse.

Pour exciter la moelle osseuse, C.-H. Bunting s'adresse, d'une part à des spoliations sanguines répétées, d'autre part à des injections de substances irritantes (térébenthine) ou hémolysantes (saponine). Après une phase de diminution considérable du chiffre des plaquettes, parfois accompagnée d'un véritable syndrome de purpura hémorragique (W. Duke), ce chiffre remonte bien au-dessus de la normale. L'examen de la moelle osseuse, à ce moment, montre une augmentation du nombre des mégacaryocytes, qui s'entourent de nombreux fragments pseudopodiques, et dont un grand nombre sont déjà réduits à des noyaux nus. La destruction de plaquettes la plus intense paraît être réalisée par la saponine. Il faut attendre 15 jours, après l'arrêt de l'intoxication, avant que les plaquettes rejoignent leur chiffre normal dans le sang. Après saignées, au contraire, la restauration est très rapide, et l'augmentation journalière peut atteindre le  $1/5^e$  du chiffre normal (W. Duke).

Les injections répétées de sérum antiplaquette

(Le Sourd et Pagniez), les expériences entreprises par Ferrata et Negreiros-Rinaldi, par di Guglielmo, chez les animaux intoxiqués par des sels de plomb ou par de la pyronine, celles de Foa chez des lapins infectés par des staphylocoques très virulents, ou intoxiqués soit par la pyronine, soit par des sérums leucotoxiques, ont donné à ces différents auteurs des résultats analogues : prolifération et hyperactivité des mégacaryocytes coïncidant avec la multiplication des plaquettes dans le sang.

D'autre part, la lésion profonde de la moelle osseuse réalisée chez le lapin par les injections de benzol se traduit très vite par un syndrome hémorragique, accompagné d'une diminution rapide du chiffre des plaquettes dans le sang (Duke). Or l'atteinte des mégacaryocytes apparaît comme extrêmement précoce (Selling).

Enfin, MM. Le Sourd et Pagniez ont signalé une particularité biologique qui plaide également en faveur de la parenté des mégacaryocytes et des plaquettes. Après avoir montré l'action de ces dernières sur la rétractilité du caillot, ils ont étudié, à cet égard, l'action de différentes pulpes d'organes ; ils ont constaté que seules deux d'entre elles possédaient une action favorisante sur la rétractilité : la pulpe de rate et la pulpe de moelle osseuse. Le fait s'expliquait pour la rate qui est très riche en plaquettes : il s'expliquait moins bien pour la moelle osseuse. Or, si on laisse sédimenter ces pulpes d'organes, on constate que, pour la pulpe de rate, le pouvoir rétractile se localise

dans les couches supérieures de l'émulsion, qui contiennent les plaquettes, alors que, pour la moelle osseuse, il n'appartient qu'à la couche profonde, où se sédimentent les mégacaryocytes.

Nous verrons que des arguments d'ordre pathologique et clinique viennent encore rendre plus vraisemblable l'hypothèse de J.-H. Wright. Il apparaît, comme de plus en plus probable, que, selon l'expression de E. Frank « les géants de la moelle osseuse engendrent les nains du sang ».

#### **IX. Homologies des plaquettes du sang humain.**

— Les plaquettes du sang humain sont absolument analogues, par l'ensemble de leurs caractères, aux plaquettes du sang de tous les mammifères. Elles n'en diffèrent que par des nuances, qui concernent leur nombre, leurs dimensions, peut être la disposition de leurs granulations chromatophiles (Vallet), et surtout leur degré d'altérabilité.

C'est ainsi que leur nombre paraît relativement moins élevé que chez les petits animaux de laboratoire, en particulier chez le lapin : par contre, elles sont plus petites et plus grêles que les plaquettes du chien ou du chat, plus courtes, mais moins filamenteuses que celles du lapin ou du cobaye (Aynaud).

Leur altérabilité est certainement beaucoup moins grande que chez la plupart des petits animaux (Hayem), ce qui contribue à en faciliter l'étude.

Leur homologie, avec les « plaquettes » des amamaliens, a été l'objet, par contre, de longues discus-

sions, qui n'ont pas peu contribué à rendre confuse la question de leur nature et de leur origine.

Nous rappellerons seulement que les « plaquettes nucléées » des amammaliens (thrombocytes ; cellules fusiformes), bien que beaucoup plus voisines des leucocytes par leur structure, avaient été rapprochées des plaquettes des mammifères pour deux raisons :

1° : Les unes et les autres étaient considérées comme de jeunes globules rouges issus de cellules vaso-formatives (Hayem, Luzet). Les « hémotoblastes » étaient nucléés chez les espèces dont les globules rouges étaient eux-mêmes nucléés.

2° : Les unes et les autres semblent se comporter de même lors de la coagulation du sang : le réseau de fibrine apparaît autour d'elles, elles en marquent les carrefours, et leur altération évolue parallèlement à la constitution du caillot (Hayem, Bizzozero, Mewes).

Le rôle « hémotoblastique » n'est plus admis. L'action apparente dans la coagulation suffit-elle pour établir une homologie entre des éléments si dissemblables au point de vue morphologique ?

MM. Achard et Aynaud se refusent à l'admettre, et ils apportent une constatation nouvelle : le sang des oiseaux, des batraciens, des reptiles et des poissons, contiendrait, à côté des cellules fusiformes, des globulins anucléés, analogues à ceux des mammifères, mais si petits, si atléables, qu'ils ne peuvent être décelés que difficilement sur les étalements (Aynaud et Petit). Il s'agit d'éléments différents des « plasmocytes » d'Eisen et de Giglio-Tos, que ces auteurs avaient

vus naître des cellules fusiformes chez un batracien, et qu'ils auraient retrouvés chez l'homme. En effet, les plasmocytes d'Eisen prennent facilement les colorants ordinaires. Werzberg aurait également retrouvé à côté des cellules fusiformes, des éléments anucléées ressemblant aux plaquettes des mammifères.

J.-H. Wright a repris la question sous un autre aspect. D'après ses travaux, ceux d'Ogata et de Darling chez le crapaud, la tortue....., les cellules fusiformes ne seraient pas l'homologue des plaquettes, mais des mégacaryocytes, et l'on pourrait assister, chez les animaux qui en possèdent dans leur sang, à l'émission de formations pseudopodiques analogues à celles qui aboutissent à la production des plaquettes chez les mammifères.

Le même « appareil » se retrouverait ainsi dans toute l'échelle des vertébrés. Chez les amammaliens, les cellules d'origine de cet appareil circulent elles-mêmes dans le sang : ce sont les cellules fusiformes. Chez les mammifères, ces cellules restent habituellement localisées dans la moelle osseuse : ce sont les mégacaryocytes. Et la fragmentation de leur protoplasme leur permet de projeter dans les vaisseaux des éléments plus petits qui, par leur grand nombre, par leur mobilité, par leur forme, multiplient au maximum les surfaces d'échanges avec le plasma.

---

## Les Plaquettes en Physiologie

---

### 1° PLAQUETTES ET COAGULATION DU SANG

---

Les premières observations, qui avaient été faites sur les plaquettes du sang, tendaient à leur faire, dès l'abord, assigner un rôle dans la coagulation.

Déjà, Donné avait remarqué la tendance de ses « globulins » à s'agglutiner en amas et à s'entourer presque aussitôt d'une substance visqueuse, d'apparence albumineuse. Tous les auteurs, qui se sont occupés de la question après lui, ont pu refaire la même constatation.

M. Hayem poussa plus loin l'analyse du phénomène, grâce à son artifice de la cellule à rigole, qui lui permit de suivre les diverses phases de la coagulation presque depuis ses premiers stades. Rappelons seulement qu'il distinguait très nettement, à cet égard, deux étapes différentes, qu'il observait de préférence à une température de 0° , de façon à les ralentir et à rendre plus facile leur examen à loisir :

1° Apparition, autour des « hémotoblastes », d'une substance granuleuse et visqueuse. En même temps, les « hémotoblastes » changent de réfringence et s'agglutinent en petits amas. C'est ce que J.-H. Wright et G.-R. Minot appellent maintenant la « transformation visqueuse » des plaquettes.

2° Plus tard, brusquement, apparition de fibrilles fibrineuses ; ces fibrilles forment un réseau, dont les amas d'hématoblastes marquent les carrefours. L'examen du réticulum, coloré par le procédé de Ranvier, confirme cette première disposition. La désagrégation et la disparition progressive des amas coïncident avec la constitution définitive du réseau fibrineux.

Le premier stade (agglutination des plaquettes) était-il lié obligatoirement au second (apparition du réseau de fibrine) ? et les plaquettes jouaient-elles un rôle dans la coagulation ? Il y avait là deux questions distinctes.

M. Hayem ne pensait pas pouvoir répondre affirmativement à la première et il estimait déjà que la coagulation pouvait se faire sans que les carrefours du réseau de fibrine fussent marqués par des amas de plaquettes. Par contre, il ne croyait pas que la coagulation fût possible, sans qu'une substance, issue des hématoblastes, eût été mise en liberté dans le plasma.

Chacun de ces deux points devait faire l'objet de longues recherches.

**I. — Il paraît bien établi aujourd'hui que l'agglutination des plaquettes et la coagulation peuvent s'observer indépendamment l'une de l'autre.**

a) *L'agglutination des plaquettes sans coagulation consécutive* se produit dans des circonstances diverses :

1° Chez les invertébrés (arthropodes mis à part) l'hémolymph ne se coagule pas en masse, mais les leucocytes s'agglutinent et forment un syncytium ou un plasmode. Il en est de même chez les oiseaux. mais, ici, le plasmode est formé de « cellules fusiformes » (Botazzi, Ducceschi, Lœb) ; sa consécution ne représente plus que le « premier temps de la coagulation » : la fibrine apparaît ensuite. L'agglutination des plaquettes chez les mammifères, qui entraîne généralement l'englobement de quelques leucocytes, serait un phénomène analogue à la production du syncytium. Il s'agirait par suite d'un processus généralisé dans toute l'échelle animale, auquel la coagulation ne se surajouterait que chez les vertébrés et chez les arthropodes (Lœb). Mais nous avons vu que l'assimilation des plaquettes des mammifères aux cellules fusiformes comporte des réserves.

2° L'étude des thromboses intravasculaires fournit un autre exemple beaucoup plus démonstratif de l'agglutination des plaquettes, non suivie de coagulation. Tandis que l'école de Schmidt avec Hlava attribuait aux leucocytes le rôle principal dans la formation des thrombus vasculaires, M. Hayem avait émis l'hypothèse qu'ils pouvaient être constitués par des amas d'hématoblastes et de globules rouges fusionnés, circulant à l'intérieur des vaisseaux, et susceptibles d'obstruer les capillaires.

Les travaux de M<sup>lle</sup> S. Lubnitszky, ceux surtout d'Eberth et Schimmelbusch, puis de Lœb, de Schwalbe, de Ribbert, ont précisé le rôle important des plaquet-

tes dans leur constitution. Une irritation légère, portant sur une paroi d'un petit vaisseau artériel du mésentère, provoque d'abord, dans la zone marginale correspondante, un afflux de plaquettes qui englobent quelques leucocytes. Si l'irritation reste légère, la « thrombose » peut être réalisée par cette simple accumulation de plaquettes ; la fibrine n'apparaît pas : le cours des globules rouges, au centre du vaisseau, n'est pas troublé ; et, plusieurs heures après, on peut retrouver les plaquettes intactes à l'intérieur du thrombus. Par contre, si l'irritation vasculaire est plus intense, les plaquettes s'altèrent, deviennent crénelées ; le cours des globules rouges se ralentit, et un véritable coagulum fibrineux peut se produire, amenant l'oblitération. De même, après une blessure expérimentale d'un gros vaisseau, l'hémostase peut être assurée par la simple apposition d'un lambeau graisseux sur la plaie vasculaire : on peut constater alors, à la coupe, que l'oblitération vasculaire est réalisée par des plaquettes agglutinées, mais encore reconnaissables (« Clou hémotoplastique » de M. Hayem, S. Menghetti).

3° Enfin, l'agglutination des plaquettes a été souvent réalisée dans des sangs incoagulables. *In vivo*, les thromboses vasculaires ont pu être provoquées, non seulement chez l'oie après injection d'extrait de sangsue empêchant la coagulation (Loeb), mais aussi chez le chien en période d'incoagulabilité peptonique (Schimmelbusch). *In vitro*, MM. Achard et Aynaud ont fait une étude très approfondie de ces agglutina-

tions dans des sangs rendus incoagulables par le citrate, ou mieux encore par l'oxalate qui ne présente pas, au même degré que le citrate, les propriétés anti-agglutinantes. Cette agglutination, du moins chez certains animaux comme le chien, peut être provoquée par les colloïdes organiques ou minéraux, par les extraits de tissus, par beaucoup de liquides organiques contenant des ferments. Ces auteurs ont montré que l'agglutinabilité des plaquettes paraissait indépendante de la coagulabilité du sang, mais qu'elle allait de pair, *in vivo*, avec les phénomènes de choc provoqués par l'injection intraveineuse.

b) *La coagulation, sans agglutination des plaquettes*, est plus difficile à réaliser.

M. Aynaud a cependant pu l'observer dans le plasma d'âne riche en plaquettes, recueilli en vase paraffiné et examiné en goutte pendante sous lamelle vaselinée à la température du laboratoire : l'image est alors toute différente de celle que M. Hayem obtenait dans sa cellule à rigole. Au bout de 30 minutes à 1 heure, les plaquettes s'immobilisent et prennent leur forme globuleuse, mais elles ne se réunissent pas en amas. Lorsque la goutte de plasma est coagulée, on aperçoit de très fins filaments de fibrine, mais les plaquettes sont disséminées sans ordre entre les mailles du réseau, et ne se présentent pas comme les points de départ ou d'attache des tractus.

Ducceschi a fait des constatations analogues chez la grenouille, chez le poulet, et aussi, quoique moins nettement, chez le chien. Le sang de chien recueilli

dans une solution de cocaïne de 1,5 à 2,5%, se coagule avec retard en 1 à 2 heures. Or, avant cette coagulation, les plaquettes ne présentent ni altération ni agglutination.

Enfin, dans un certain nombre de circonstances, on peut obtenir la coagulation de liquides qui paraissent dépourvus de plaquettes : mais ces dernières constatations mettent en cause l'intervention des plaquettes dans la coagulation.

## II. Le rôle des plaquettes dans la coagulation. —

L'observation histologique de la coagulation ne peut fournir de données valables sur cette question, qui relève exclusivement des méthodes physiologiques.

Et tout d'abord la coagulation est-elle possible dans un liquide totalement dépourvu de plaquettes ?

Cette possibilité est démontrée par de nombreuses expériences. M. Hayem met le fait en évidence de la manière suivante : il isole, entre deux ligatures, une veine jugulaire de cheval, et il la suspend verticalement, de manière à obtenir la sédimentation du sang qui, dans ces conditions, ne se coagule pas (expérience d'Hewson). Il prélève ensuite, dans la partie supérieure de la veine, le plasma riche en plaquettes, qu'il filtre à 0°. Or, ce plasma filtré se coagule un peu moins vite seulement que le plasma qui contenait des plaquettes. Le plasma oxalaté, éclairci par centrifugation et recalifié, se coagule également (Mosen).

De même la lymphe et beaucoup de sérosités (sérosités pleurales, péritonales,) se coagulent, bien

que jamais on n'ait pu y déceler de plaquettes (Aynaud).

Dans un certain nombre de conditions expérimentales, le sang peut apparaître privé de plaquettes sans que sa coagulation soit modifiée. Les extraits de tissus, diverses solutions colloïdales injectées dans la veine peuvent permettre de constater ce fait. De même, chez le lapin, le sérum antiplaquette (Le Sourd et Pagniez). L'injection de gélatine augmente même la coagulabilité, alors qu'elle fait disparaître les plaquettes du sang (Achard et Aynaud).

Enfin, dans certains purpuras hémorragiques, le chiffre des plaquettes peut être très bas, sans que le temps de coagulation soit modifié.

La coagulabilité des liquides dénués de plaquettes ne permet pas de conclure contre le rôle des plaquettes dans la coagulation. En effet, dans la plupart des circonstances, il s'agit de liquides d'exsudat ou de transsudat, dans lesquels il est impossible d'affirmer que la lyse des plaquettes ne soit pas intervenue, — ou de sang qui a été privé de ces éléments par des moyens qui les ont altérés : froid, centrifugation, injection de substances toxiques.

Les curieuses expériences de W. Cramer et H. Pringle tendent, au contraire, à montrer que le plasma oxalaté, privé de ses éléments figurés par des procédés appropriés, est incapable de se coaguler par addition de chlorure de calcium. Il suffit d'employer, pour sa séparation, non la centrifugation, mais le filtre Berkefeld. L'addition de plaquettes à ce plasma stable

amène la coagulation. L'expérience n'est valable qu'avec le plasma frais, car, très rapidement, l'action de contact altère les plaquettes, et met en liberté un élément coagulant filtrable (A. Gratia).

Quant à la coagulation de la lymphe, elle prouve seulement que les plaquettes ne sont pas indispensables au phénomène, et qu'elles peuvent être suppléées, sans doute par les leucocytes. Cette suppléance n'est pas complète, car la coagulation est très lente dans les sérosités sans plaquettes.

D'un autre côté, toute une série de faits sont en faveur de l'action réelle des plaquettes, extraites du sang, sur la coagulation.

Bizzozero, le premier, avait tenté de démontrer cette action élective des plaquettes par un procédé ingénieux. Il battait le sang avec des brins de fil. Un grand nombre de plaquettes altérées se déposaient à leur surface, comme il pouvait s'en rendre compte au microscope. Or, ces brins de fil avaient la propriété de faire coaguler plus rapidement des liquides fibrinoplastiques.

Mais l'isolement rigoureux des plaquettes ne devait être rendu possible que par l'emploi des anticoagulants.

Tous les anticoagulants ne sont pas aptes à conserver les plaquettes, comme l'avait d'abord pensé Bizzozero. Il serait également faux de les considérer tous, avec Petrone, comme susceptibles de les détruire. En fait, il en est, comme la peptone dont s'était servi Bizzozero, comme le fluorure de sodium dont se servit plus tar-

Schneider, qui les altèrent profondément. On doit employer exclusivement, pour les études physiologiques (Achard et Aynaud), le citrate de soude, l'oxalate de potasse, le métaphosphate de soude ou même le sulfate de magnésie.

Mosen, en 1893, eut le premier l'idée d'utiliser le sang oxalaté à 2 0/00 pour en isoler les plaquettes. Des procédés analogues ont été utilisés par Lœb, par Marino, et surtout par MM. Le Sourd et Pagniez, par MM. Chevrel et Roger.

Grâce à une première centrifugation, on se débarrasse des globules rouges et de la plus grande partie des globules blancs. Le plasma surnageant, très riche en plaquettes, est prélevé et centrifugé de nouveau à très grande vitesse et pendant un temps plus long, qui n'a pas besoin de dépasser 20 minutes avec une bonne centrifugeuse électrique. On obtient ainsi un culot de plaquettes, qui peut être débarrassé du plasma, puis lavé au besoin dans l'eau salée physiologique, et débarrassé des leucocytes qui peuvent s'y trouver encore, par une série de centrifugations successives. Finalement, on obtient une émulsion pure de plaquettes dans l'eau physiologique, dont il est facile d'étudier l'action.

Cette émulsion provoque la coagulation du liquide d'hydrocèle, qui n'est pas spontanément coagulable (Le Sourd et Pagniez). Elle détermine également l'apparition d'un coagulum dans les solutions pures de fibrogène (Nolf), dans le plasma de peptone (Jones-S. Bayne). D'autre part, la recalcification du plasma

riche en plaquettes donne un coagulum aussi bien pourvu de fibrine que le caillot de sang pur. Par contre, la recalcification du plasma clair, isolé par centrifugation, ne donne qu'un coagulum beaucoup plus pauvre (Mosen, Lœb, Nolf, Le Sourd et Pagniez), et le sérum correspondant contient une quantité de thrombine bien inférieure (Bordet et Delange). Cette action des plaquettes sur la coagulation diminue par le vieillissement, mais elle n'est pas détruite par un séjour de 2 à 3 jours à la glacière (Le Sourd et Pagniez). Elle semble différente chez l'embryon (Emmel, Levison et Fish) car le sang de l'embryon de porc, qui est riche en plaquettes, ne se coagule qu'en 23 minutes, alors que le sang de l'adulte se coagule en 3 minutes ; l'adjonction de plaquettes d'adulte amène la coagulation en 8 minutes.

Quel est le mode d'action des plaquettes dans la coagulation ?

Pour Nolf, les plaquettes n'interviennent pas dans les premiers stades de la coagulation, qui sont essentiellement plasmatiques. Le plasma contient, en effet, outre le fibrinogène, un certain nombre d'éléments qui interviennent généralement dans la coagulation, mais qui n'y sont pas indispensables : ce sont le thrombogène, le thrombozyme et les sels de chaux ; il faut y joindre l'antithrombine, qui maintient le sang liquide dans les vaisseaux. En pratique, c'est généralement le suc de tissus, — dont le rôle activant très puissant a été mis en évidence en particulier par

Spangaro et par Delezenne, — qui déclenche le phénomène. La surface des plaquettes a une action « thromboplastique » d'ordre mécanique, qui appelle l'accumulation de la fibrine à leur contact. La surface des leucocytes a une action analogue, beaucoup moins puissante. En présence de la fibrine, les plaquettes se désagrègent et libèrent le thrombozyme qu'elles contiennent. A leur action « thromboplastique » se surajoute alors, mais plus tardivement, une action chimique, qui renforce celle des ferments plasmatiques. La thrombine, telle qu'on la retrouve dans le sérum, est un témoin de la coagulation, mais n'a pas eu à y jouer de rôle actif.

La possibilité d'une action mécanique dans la coagulation est mise en évidence par Nolf, d'une façon très élégante. En effet, le plasma de poisson, qui reste longtemps liquide *in vitro* avant de se coaguler, se gélifie beaucoup plus rapidement si on ajoute une fine poudre de verre. On comprendrait, dès lors, que la petite taille des plaquettes et leur surface relativement considérable chez les mammifères pussent être considérées comme le gage d'un perfectionnement dans le processus de la coagulation.

L'action fermentative des plaquettes paraît importante, au contraire, dans la conception de Morawitz, et surtout dans celle de Bordet et Delange.

Pour Morawitz, les plaquettes contiennent beaucoup de thrombogène, et la libération de ce ferment au moment de l'altération des plaquettes, au début de la coagulation, intervient pour une bonne part dans

l'accélération du phénomène. Le ferment activant du thrombogène, au contraire, la thrombokinasé provient exclusivement du suc des tissus. Les conclusions de J.-S. Bayne sont analogues.

Bordet et Delange s'appliquent à fixer les lois de la coagulation du sang pur, recueilli à l'abri du suc de tissus. Dans ces conditions, ils constatent tout d'abord que la transformation du fibrinogène en fibrine est une modification purement passive, d'ordre vraisemblablement physique, susceptible de se produire peut-être spontanément, et, en tous cas, sans intervention de thrombine, par exemple en présence de cultures de staphylo (Bordet et A. Gratia) ou de polypeptides (Zunz).

Mais, dans les conditions normales du phénomène *in vitro*, Bordet et Delange pensent que la thrombine intervient activement dans la transformation du fibrinogène en fibrine, et qu'elle n'est pas le produit de la coagulation. Or, la thrombine se constitue par la fusion de deux éléments : le sérozyme et le cytozyme. Le sérozyme existe dans le plasma, et son excès se retrouve dans le sérum. Son origine — sans doute hépatique — reste indéterminée. Le cytozyme existe assurément dans le suc de tissus, mais il se retrouve également dans le sang lui-même, inclus dans ses éléments figurés : leucocytes, sans doute éléments de la moelle osseuse (C. et K. Drinker), mais surtout plaquettes. Le cytozyme des plaquettes est un élément nécessaire de la coagulation, toutes les fois que le sang est soustrait à l'action du suc de tissus.

L'étude séparée de chacun de ces ferments a pu être faite dans le plasma. En effet, le sérozyme est adsorbé par les précipités de sulfate de baryte et surtout de phosphate de chaux, et il est détruit à 55°. Il paraît de nature protéidique. Un extrait sec très riche en cytozyme peut au contraire être obtenu après dégraisage, puis épuisement à l'alcool, soit de tissu musculaire, soit de plaquettes. Ce cytozyme semble de nature lipoïdique. Il se différencie, à cet égard, du thrombozyme de Nolf qui est protéique. Il se distingue également de certains agents vraisemblablement protéidiques fournis par le suc de tissus et qui sont thermolabiles : ces derniers constituaient la trombokinase de Morawitz, agent puissant de la coagulation dans les plaies, mais dont on évite l'intervention en étudiant la coagulation *in vitro*.

L'union du sérozyme et du cytozyme est très rapide ; elle exige néanmoins quelques secondes. Elle peut être totalement empêchée par les citrates ou par les oxalates. Mais, une fois la thrombine constituée, l'action des citrates et des oxalates ne suffit plus à suspendre la coagulation : la précipitation des sels de chaux ne fait plus que la retarder.

Cytozyme et sérozyme agissent à des doses très faibles, quoique mesurables. Mais il existe toujours un excès de sérozyme, que l'on retrouve dans le sérum à côté de la thrombine. Ce sérozyme du sérum, mis en présence du cytozyme, donne beaucoup plus vite de la thrombine que celui du plasma oxalaté : aussi Bordet et Delange admettent-ils que le plasma contient

seulement un prosérozyme, qui doit se transformer en sérozyme dans les premiers temps de la coagulation. Cette transformation est provoquée par le contact du verre ou de parcelles étrangères en suspension : mais elle est hâtée surtout par la présence du cytozyme, qui se trouve agir ainsi dans la formation même du sérozyme avant de se combiner à lui pour fournir la thrombine.

Comme MM. Le Sourd et Pagniez l'avaient entrevu, le cytozyme extrait des plaquettes apparaît beaucoup plus puissant et plus rapide, dans son action, que le cytozyme extrait des leucocytes, et ce fait pourrait expliquer la lenteur de la coagulation des liquides riches en leucocytes (lymphe, sérosité péritonéale) mais dénués de plaquettes. On sait, d'ailleurs, qu'à l'altération rapide des plaquettes pendant la coagulation s'oppose la conservation prolongée de l'intégrité morphologique et même des mouvements amiboïdes des leucocytes dans les caillots même rétractés (Dastre, Arthus, Jolly).

R.-J. Lee et B. Vincent ont vérifié, dans leur ensemble, sur le sang humain, les constatations que Bordet et Delange avaient faites sur le sang des petits animaux.

J.-H. Wright et Minot ont cherché à appliquer ces données à l'étude de la transformation visqueuse des plaquettes. Les constatations qu'ils ont faites sur les plaquettes en plasma oxalaté, mises en présence de sérum neuf, confirment les conclusions de Bordet et Delange. La transformation visqueuse apparaît, dans ces expériences, comme le témoin de la constitution

de la thrombine. Elle peut, à ce titre, être considérée comme l'expression du premier temps de la coagulation, telle qu'elle s'effectue dans les conditions normales.

Les plaquettes interviennent-elles encore dans la coagulation par d'autres mécanismes ? Howell avait pensé que le cytozyme — du moins celui des tissus — pouvait agir en neutralisant l'antithrombine du plasma. Les expériences de Dale et Walpole, de Bordet et Gratia ne sont pas favorables à cette hypothèse.

Cependant Bordet a pu constater une différence entre l'action du cytozyme et celle des plaquettes elles-mêmes sur les solutions pures de fibrinogène issues du plasma phosphaté. Tandis que le cytozyme est inactif, l'émulsion de plaquettes accélère la coagulation spontanée de ces solutions. L'auteur se demande s'il s'agit d'une action des plaquettes ou de l'action d'un précipité qui serait adsorbé en même temps qu'elles.

**III. Le rôle des plaquettes dans la rétraction du caillot.** — M. Hayem le premier mit ce rôle en évidence dans l'expérience de Hewson : il constata que non seulement le plasma trouble, riche en plaquettes, obtenu par cette expérience, se coagulait, mais que le caillot se rétractait comme dans le sang. Au contraire, le plasma clair, filtré à 0°, coagulait encore avec un léger retard, mais le caillot ne se rétractait plus. M. Hayem rapprochait de ce fait la faiblesse de la rétraction du caillot fourni par les liquides dénués de plaquettes (lymphe, sérosités pathologiques), et il

concluait que les plaquettes jouaient un rôle dans la rétraction du caillot.

MM. Le Sourd et Pagniez ont repris cette démonstration, et ils ont établi très nettement que la présence des plaquettes apparaissait comme une condition essentielle de la rétraction.

C'est ainsi que le plasma clair oxalaté, le plasma clair salé, le liquide d'hydrocèle, même le plasma clair pur, qu'on peut quelquefois obtenir en tube paraffiné refroidi, se coagulent en donnant un caillot irrétractile ; mais, si on les additionne de plaquettes, le caillot se rétracte, et la rétraction est en raison de la quantité des plaquettes ajoutées.

Cette propriété des plaquettes est thermolabile, plus altérable que l'action coagulante ; elle est déjà diminuée par une température de 45° à 50°. Le froid à 0° la suspend seulement, le froid à —15° la détruit. Le broyage au mortier, la dessiccation sous cloche étanche en présence d'acide sulfurique, la déplasmatisation complète, la saponine en solution même étendue (une goutte de solution à 1 % pour 30 à 40 gouttes de plasma riche en plaquettes), le chloroforme, l'éther la font également disparaître. Le calcium semble indispensable, car le plasma oxalaté peut se coaguler par addition de sérum (Bordet et Delange), mais le caillot ainsi obtenu ne se rétracte pas (Le Sourd et Pagniez). Les acides, la gélatine, lorsqu'elle est acide, ont une action favorisante, mais qui se comporte comme une simple action de présence.

Les sérums, diverses solutions colloïdales, les solu-

tions acides ou alcalines, les phosphates, sont incapables de suppléer cette action des plaquettes. Parmi les pulpes d'organes, seules sont actives celle de la rate, qui contient des plaquettes, et, à un moindre degré, celle de la moelle osseuse, où semble se trouver leur origine.

Quelle est la nature de l'action des plaquettes sur la rétraction ? S'agit-il d'une action catalytique (Pagniez) ou diastasique (Glanzmann) ? C'est un problème encore peu exploré.

Arthus et Mlle Chapiro ont confirmé les principales conclusions de MM. Le Sourd et Pagniez. Ils ont mis en valeur ce fait, que l'action des plaquettes sur la rétraction diminue par suite du vieillissement ou de la présence d'eau distillée, de fluorure, agents qui, précisément, réalisent l'altération morphologique de ces éléments.

Vinci, Ghistoni, Cesana, Bordet et Delange ont également confirmé les conclusions de MM. Le Sourd et Pagniez, et Nolf les admet comme démontrées.

Elles ont été combattues au contraire par M. Aynaud, qui considère la coagulation et la rétraction comme des degrés d'un même phénomène. M. Aynaud a étudié l'influence de la concentration moléculaire à cet égard. C'est ainsi que le sang salé de cheval reste limpide lorsqu'il contient 10 % de Na Cl. ; il coagule sans rétraction à 5 %, et l'hémolyse se produit au-dessous de ce taux. Des échelles analogues peuvent être réalisées avec le sang de peptone chez le chien. D'un autre côté, lors de certaines phases du choc peptonique

chez le chien, le caillot peut se constituer et se rétracter normalement, alors que la disparition des plaquettes du sang reste complète.

MM. Le Sourd et Pagniez, d'ailleurs, ne méconnaissent pas que certaines altérations du plasma — sans doute du fibrinogène — peuvent rendre impossible la rétraction. C'est ainsi que le plasma desséché en présence d'acide sulfurique, puis repris dans l'eau distillée, surtout si le résidu a été broyé au mortier, le plasma oxalaté chauffé 30 minutes à 50°, lavé à l'éther, ne sont plus capables de fournir un caillot rétractile.

De plus, la rétraction semble exiger la présence d'un corps mouillable, car elle fait généralement défaut en tube paraffiné (Arthus et Mlle Chapiro).

La valeur physiologique de la rétractilité du caillot a été discutée, d'autre part, à la suite des applications pathologiques que M. Hayem avait dès l'abord données de sa conception. En effet, MM. Hayem et Bensaude avaient constaté l'existence des deux symptômes associés — rareté des plaquettes et irrétractilité du caillot — dans le plus grand nombre des purpuras hémorragiques, et ils considéraient cette association, au point de vue hématologique, comme la « double lésion » fondamentale du syndrome, nécessaire et suffisante pour le caractériser. Cette conception a pu être discutée au point de vue clinique (Bezançon et Labbé, Weil et Clerc). Mais, au point de vue hématologique, elle s'applique assurément à un groupe bien spécial de syndromes hémorragiques accompagnés de purpura, et en particulier aux purpuras chroniques de

MM. Bensaude et Rivet, aux anémies aplastiques (Aubertin), aux leucémies aiguës (Hayem et Bensaude).

Or, la recherche clinique de la rétractilité du caillot donnait des déboires lorsqu'elle était faite sur du sang pris au doigt dans des tubes quelconques (Grenet). Il apparut nécessaire de fixer les conditions dans lesquelles la rétraction du caillot devait être constatée pour permettre des conclusions valables. Il semble que, à cet égard, les techniques étrangères soient restées fort sujettes à caution : prise du sang au doigt, avec coagulation dans un tube en U (Kaznelson) ou dans un verre de montre graissé, mais non paraffiné (Frank, Opitz et Matzdorff). Par contre, en France, tout le monde est d'accord pour admettre que la rétractilité doit toujours être recherchée dans le sang prélevé à la veine (Milian, Vaquez, Grenet) à l'abri de tout contact avec le suc des tissus, dont l'action stimulante sur la rétraction est bien établie (Delezenne chez les oiseaux, Arthus et Mlle Chapiro chez les mammifères). MM. Le Sourd et Pagniez ont montré qu'il était en outre indispensable que la rétraction se fît dans un tube récemment flambé au rouge : le grain du verre ne peut plus intervenir ainsi pour fausser le résultat. Grâce à ces garanties, il n'est plus permis de parler d'une « fausse irrétractilité » opposée à l'irrtractilité légitime.

Une autre objection fut faite à la conception de MM. Hayem et Bensaude. La rareté des plaquettes et l'irrtractilité du caillot ne se trouvaient pas toujours

associées en clinique : on ne pouvait donc les considérer comme physiologiquement liées.

La bonne rétraction du caillot malgré une absence à peu près complète des plaquettes est un fait d'une extrême rareté : nous n'en connaissons que l'observation rapportée par M. Aynaud, puis par MM. Babonneix et Paiseau. Encore serait-il nécessaire de savoir exactement dans quelles conditions la rétraction a été observée.

Par contre, l'irrétactilité du caillot a été vue plus fréquemment dans des cas où le chiffre des plaquettes était normal ou même élevé : d'une part dans la pneumonie, d'autre part dans certains syndromes hémorragiques, cliniquement voisins du purpura hémorragique.

Dans la pneumonie, M. Hayem invoquait la possibilité d'une altération qualitative des plaquettes. On peut se demander aussi, avec MM. Le Sourd et Pagniez, si une altération du fibrinogène, dont ils ont montré l'action possible, n'intervient pas dans ce cas, étant donnés surtout les troubles apportés par la pneumonie à la fibrinogénèse. Il est possible qu'il s'agisse d'un processus analogue dans les faits expérimentaux de M. Gley, où l'irrétactilité était provoquée par des injections de toxines microbiennes.

L'hypothèse d'une altération qualitative des plaquettes est plus vraisemblable dans les syndromes hémorragiques. MM. Le Sourd et Pagniez ont réalisé cette altération *in vitro* en inactivant les plaquettes, soit par refroidissement ou chauffage, soit par adjonc-

tion de sérum antiplaquette. Glanzmann l'a mise en évidence, comme nous le verrons, dans certaines formes de diathèses hémorragiques familiales très atténuées, auxquelles il a donné le nom de « thrombasthénie hémorragique héréditaire ». Nous avons pu également la constater dans un cas de purpura sénile, par une technique très voisine de celle de Glanzmann. On peut rapprocher ces faits des constatations expérimentales de Ducceschi à propos de l'action de la cocaïne en solution concentrée sur les plaquettes : ces éléments conservent intacte leur morphologie, mais ne s'agglutinent plus ; or le caillot qui se forme en leur présence ne se rétracte pas ou se rétracte mal.

Ces derniers faits contribuent à préciser le rôle des plaquettes dans les purpuras hémorragiques et à étendre le cadre de ce syndrome hématologique et clinique. Elles tendent à en faire le syndrome de l'insuffisance des plaquettes (Le Sourd et Pagniez). Cependant, il serait prématuré de conclure sur ce point d'une manière définitive, car, ainsi que nous l'avons constaté, les manifestations cliniques, cutanées ou muqueuses, le temps de saignement et le signe du lacet ne semblent pas évoluer d'une manière strictement parallèle au chiffre des plaquettes et à la rétraction du caillot.

La preuve expérimentale de l'action des plaquettes sur la rétraction du caillot a été apportée, en 1906, par MM. Le Sourd et Pagniez, qui ont réussi à réaliser un sérum cytotoxique spécifique contre ces éléments.

**IV. Le Sérum antiplaquette.** — Si on injecte à un cobaye les plaquettes extraites du plasma oxalaté correspondant à 50 ou 60 cm<sup>3</sup> de sang de lapin, après les avoir émulsionnés dans l'eau physiologique, et si l'on répète cette injection 3 ou 4 fois à 6 ou 8 jours d'intervalle — ce qui ne produit jamais aucun accident — on constate que le sérum de cobaye acquiert les propriétés suivantes :

In vitro, il détruit les plaquettes de lapin, et cela aussi bien dans le sang total qu'en émulsion dans l'eau physiologique. On peut observer, sur lames, les phases successives d'agglutination (15 minutes), puis de transformation granuleuse, enfin de lyse progressive (30 à 40 minutes) ; à doses plus faibles, il inactive les plaquettes ; d'autre part, au taux de dilution de 1/10<sup>e</sup> environ, il empêche totalement la rétraction du caillot dans le sang de lapin.

Injecté au lapin à dose faible (0,2 à 2cm<sup>3</sup> par kilog) il ne provoque, sauf dans un cas, aucun trouble apparent. Mais on peut constater que, en quelques minutes, les plaquettes disparaissent du sang et le caillot devient irrétractile. Les phénomènes persistent pendant plusieurs heures, quelquefois jusqu'à 24 ou 36 heures. Puis, progressivement, les plaquettes et la rétractilité du caillot réapparaissent. Cette réapparition est souvent simultanée, et la courbe des deux phénomènes, parallèle. Mais le fait n'est pas constant, et il arrive que la rétractilité se restaure avant les plaquettes (Sacerdotti).

Chaque nouvelle injection reproduit les mêmes phé-

nomènes, sans qu'aucune accoutumance paraisse atténuer la réaction.

L'action du sérum antiplaquette est spécifique ; elle ne s'exerce pas sur les plaquettes des espèces autres que l'espèce préparante. Elle ne s'accompagne d'aucune action hémolytique ni leucolytique. Par contre, elle s'associe souvent à la précipitation du sérum et à l'agglutination des hématies.

Le sérum normal de cobaye ne produit jamais les mêmes phénomènes.

Le sérum hémolytique, préparé avec les globules rouges du lapin, peut réaliser, comme le sérum antiplaquette, une disparition brusque des plaquettes, quelquefois même l'irrétactilité du caillot. Mais il s'agit alors de phénomènes très transitoires (une demi-heure en moyenne) et qui disparaissent plus brusquement.

Ces travaux ont suscité de nombreuses expériences de contrôle, dont la plupart sont pleinement confirmatives, et dont quelques-unes seulement tendent à limiter la spécificité de l'action du sérum.

MM. Chevrel et Roger, Chevrel et Bourdinière, dans des conditions expérimentales très analogues (plaquettes extraites du sang citraté, et non lavées) Grüber et Fulaki, Sacerdotti (sérum de lapin antiplaquette de chien), R.-I. Cole (sérum de lapin antiplaquette de l'homme), Ledingham, Lee et Robertson, P. Zunz et Govaerts (sérum de lapin antiplaquettes de cobaye), Tomomitsu Watabiki (sérum de lapin antiplaquettes de cobaye, de lapin, de rat blanc, de

souris, de chat, de chèvre) ont obtenu des résultats très voisins, dans leur ensemble, de ceux de MM. Le Sourd et Pagniez. Dans certains cas même, (Ledingham, Lee et Robertson, T. Watabiki) la destruction des plaquettes, du moins chez le cobaye, s'accompagnait d'un véritable syndrome de purpura hémorragique grave, contre lequel T. Watabiki aurait réussi à réaliser une immunisation efficace. Dans d'autres, l'action *in vitro* s'arrêtait en général à l'agglutination (Cole, Sacerdotti). Dans les expériences de Watabili, l'action *in vitro*, d'ailleurs spécifique, était purement agglutinante, et ne devenait presque complètement destructive qu'après adjonction de sérum.

Les observations de Sacerdotti, avec le sérum de lapin préparé contre les plaquettes de chien, se différencient, en outre, sur deux points plus importants. D'une part, l'injection du sérum antiplaquette, à de jeunes chiens, provoquait des symptômes toxiques, quelquefois mortels et rappelant les phénomènes anaphylactiques (dyspnée, diarrhée, tachycardie), et cela non seulement en injection intraveineuse, mais même — avec un léger retard — en injection cutanée ou intrapéritonéale. Il en est de même pour l'injection intracardiaque de sérum de lapin antiplaquette de cobaye (Zunz et Govaerts). D'autre part, l'irrétactilité du caillot ne durait guère plus d'une heure et s'atténuait constamment avant la réapparition des plaquettes. Enfin, le sérum antihémolytique et le sérum antisérum manifestaient, *in vitro*, en solution citratée faible (1/200<sup>e</sup>) isotonique, une action agglutinante

sur les plaquettes, analogue à celle du sérum antiplaquette lui-même, et la spécificité de ce dernier ne pouvait quelquefois être nettement mise en évidence que par des épreuves de saturation. Des résultats analogues ont été obtenus par Stschastnyi avec le sérum antihémolytique. Mais les premières constatations de Marino à cet égard, et les études très précises de MM. Le Sourd et Pagniez sont en contradiction avec eux.

Les expériences de M. Aynaud (sérum de lapin ou de cobaye contre les plaquettes d'homme, de chien ou de cheval ; sérum de mouton contre les plaquettes de cheval) lui ont donné des résultats qui se rapprochent de ceux de Sacerdotti, mais où il n'apparaît plus aucun indice de spécificité. Même les épreuves de saturation, les épreuves de déviation du complément, la recherche du pouvoir anaphylactisant ne permettraient aucune différenciation entre le sérum antiplaquette, le sérum hémolytique et le sérum antisérum. Enfin, *in vivo*, si le sérum antiplaquette amène la disparition des plaquettes, ce serait au même titre que les sérums hétérogènes, et en vertu de sa toxicité. Son influence sur la coagulation et sur la rétraction du caillot, n'aurait elle-même rien de spécifique.

Cependant, dans l'ensemble, les travaux de MM. Le Sourd et Pagniez ont été confirmés. Ils établissent à la fois l'autonomie des plaquettes et leur rôle dans la rétraction du caillot ; ils apportent en même temps un réactif biologique précieux pour tous les problèmes qui touchent à l'origine, à la physiologie et à la pathologie de ces éléments.

Deux faits principaux ressortent des critiques qui leur ont été faites :

1° Dans certains cas, au moment où, quelques heures après l'injection, le chiffre des plaquettes et la rétractilité du caillot reprennent une courbe ascendante, il peut y avoir une dissociation très passagère des deux phénomènes — du moins dans le sang périphérique — et c'est la rétraction qui reparaît avant les plaquettes (Sacerdotti). Ce fait est à rapprocher des constatations analogues faites par MM. Achard et Aynaud sur le sang du chien après injection de peptone. L'interprétation reste obscure, mais il est important de noter qu'il s'agit toujours d'états du sang très passagers, et qui précèdent de peu le retour à la normale.

2° Chez certains animaux, ou dans certaines conditions d'expérience, l'action propre du sérum antiplaquette est modifiée ou masquée par une action beaucoup plus générale, dont MM. Achard et Aynaud ont précisé les caractères : *l'action de choc*.

## PLAQUETTES, PHÉNOMÈNES DE CHOC ET IMMUNITÉ

**I. Agglutination des plaquettes et phénomènes de choc.** — L'agglutination est une des propriétés caractéristiques des plaquettes, du moins des plaquettes vivantes. Elle est constante au début de la coagulation, et elle avait été d'abord considérée comme une

phase essentielle de ce phénomène, dont elle constituait le « premier temps ». Or, comme nous l'avons vu, MM. Achard et Aynaud ont montré que la coagulation du sang et l'agglutination des plaquettes n'étaient pas liées l'une à l'autre. L'agglutination peut se voir dans des sangs incoagulables. Bien plus, les substances, qui agglutinent les plaquettes *in vitro*, sont celles qui les font disparaître *in vivo*, et qui, souvent, rendent en même temps le sang incoagulable.

Ce fait a été, pour MM. Achard et Aynaud, le point de départ de leurs recherches fondamentales sur la disparition des plaquettes dans les phénomènes de choc provoqués par les substances colloïdales.

Si l'on injecte, dans la veine du chien, 0, 25 cgr par kilo de peptone de Witte, et si l'on fait une saignée aussitôt après, on provoque immédiatement des phénomènes graves : coma, baisse de la pression artérielle, quelquefois vomissements. Si, au bout de deux minutes, on fait une saignée, on constate que :

1° Le sang est incoagulable (Schmidt-Mühleim, Fano) ;

2° Le chiffre des globules blancs, du moins celui des polynucléaires, a baissé dans de fortes proportions ;

3° Les plaquettes, qui sont très abondantes chez le chien normal (450.000 environ), font presque entièrement défaut, ou tombent au chiffre de 10.000 environ ; en milieu oxalaté, après sédimentation des globules rouges, le plasma surnageant est limpide comme un plasma centrifugé à grande vitesse.

Au bout de 20 à 30 minutes, les plaquettes repa-  
raissent. En une heure au plus, elles sont revenues à  
la normale. Le chiffre des globules blancs remonte en  
même temps ; la coagulabilité ne se rétablit que plus  
tard.

Ces constatations sont conformes aux observations  
de Pratt et à celles, plus récentes, de E. Pesci, qui a  
vu cependant, chez le cobaye, la rareté des plaquettes  
persister 24 à 36 heures, et ne s'atténuer que progres-  
sivement. Il est probable que les anciennes recherches  
de Bizzozero, de Fano, de Salvioli, de Spangaro, qui  
avaient abouti à des résultats contraires, n'avaient pas  
porté sur du sang prélevé à la phase critique initiale,  
ou comportaient des causes d'erreur dans l'identi-  
fication des plaquettes.

Que sont devenues les plaquettes pendant leur dis-  
parition du sang périphérique ?

L'hypothèse d'une destruction en masse, avec réno-  
vation immédiate consécutive, paraît peu vraisembla-  
ble. Il semble s'agir plutôt d'un changement de répar-  
tition, d'une disparition dans les vaisseaux périphé-  
riques par accumulation dans les viscères profonds.  
MM. Achard et Aynaud ont apporté, dans plusieurs  
de leurs expériences, une démonstration de cette hypo-  
thèse. Ils ont sacrifié l'animal pendant la phase de  
disparition des plaquettes ; puis ils ont pratiqué la  
perfusion du foie avec une solution citratée salée. Le

liquide de lavage contenait de nombreuses plaquettes (1).

Des phénomènes analogues peuvent être réalisés avec l'extrait de muscle d'écrevisse, avec le sérum d'anguille, qui sont, comme la peptone, des anticoagulants *in vitro*. Mais ils peuvent également s'observer avec des substances qui sont dénuées de toute action sur la coagulation (gomme arabique, ovalbumine, lécitine, glycogène, pancréatine, émulsion d'huile, lait, saponine), ou même avec des substances qui ont une action favorisante sur la coagulation (gélatine, d'après Dastre et Floresco, extraits de tissus). Bien plus, les colloïdes métalliques (Ag, CS<sup>2</sup>, Hg, Au) se comportent de même. Par contre, les substances cristalloïdes, même celles qui produisent une baisse considérable de la tension artérielle (atropine, cocaïne), des toxiques hémolysants (venin de cobra, toluylène diamine, eau distillée à hautes doses), des anesthésiques (éther, chloroforme, chloral, morphine) ne provoquent rien d'analogue.

Or, toutes les substances, qui, en injection intraveineuse, produisent la disparition brusque des plaquettes du sang périphérique, sont des substances colloïdales. De plus, elles présentent une propriété commune *in vitro* : celle d'agglutiner les plaquettes, et cela à des taux variables selon la dilution du plasma

---

(1) Les observations de Poletti, sur l'accumulation des plaquettes dans certains capillaires viscéraux en dehors de tout phénomène anaphylactique, auraient besoin d'être reprises.

et la concentration de l'anticoagulant. Chez certains animaux (chat, mouton) ces mêmes substances n'agglutinent pas les plaquettes *in vitro* ; elles n'en provoquent pas davantage la disparition *in vivo*.

MM. Achard et Aynaud concluent, de leurs expériences, que le phénomène observé est probablement dû à une agglutination des plaquettes, dont les amas s'accumulent dans les capillaires viscéraux, y réalisant une « thrombose » au sens de Schimmelbusch, sans oblitération. Ils ont d'ailleurs, dans certains cas de choc, pu observer l'existence des amas dans le sang périphérique, prélevé cependant dans de bonnes conditions, à l'abri du contact des tissus. U. Pardi a pu, depuis lors, constater les amas dans les capillaires profonds. De plus, le plasma de peptone, prélevé au moment de la disparition des plaquettes, est beaucoup plus agglutinant que le plasma de chien neuf.

Par contre, l'évolution de la coagulabilité reste toute différente et semble témoigner d'une pathogénie distincte. Il semble y avoir là une « hémophilie passagère » que Nolf interprète comme une accumulation d'antithrombine hépatique dans le plasma : le sang de peptone, en effet, est non seulement incoagulable, mais anticoagulant (Nolf, Manwaring, H. de Waele). Il est possible cependant que la diminution de tension superficielle du plasma intervienne à cet égard, par une action purement physique.

L'injection intraveineuse de sérums chauffés, à dose suffisante (8 à 10 cm<sup>3</sup> par kilogramme chez le chien), produit des effets analogues à ceux de l'injection de pep-

tone, quoique moins brutaux : simple retard de la coagulation avec baisse de la tension artérielle, sans coma, mais disparition souvent complète des plaquettes (Achard et Aynaud, Sacerdotti, contrairement à Batteli et Mioni, Biedl et Kraus).

Or, parmi les sérums, il en est qui exercent un pouvoir agglutinant énergique sur les plaquettes. Ce pouvoir semble moindre pour d'autres ; mais il ne fait jamais défaut. C'est ainsi que, à la dose de 1 cm<sup>3</sup> de sérum pour 9 cm<sup>3</sup> de sang oxalaté à 2 0/00 ou citraté à 1 0/0, les plaquettes de chien sont agglutinées par le sérum de lapin ou de cobaye, alors qu'elles ne le sont pas par le sérum d'âne, ni par le sérum de cheval, ni par le sérum de chien. Ce dernier devient lui-même agglutinant s'il est laqué ou s'il provient de chiens fortement infectés de trypanosomes ou de piroplasmes. A la dose de 5 cm<sup>3</sup> de sérum chauffé pour 5 cm<sup>3</sup> de sang oxalaté à 4 0/00, au contraire, tous les sérums deviennent agglutinants. L'agglutination s'accompagne d'altérations morphologiques plus marquées que ne les réalise une dilution du plasma au même taux dans l'eau physiologique.

Si les mêmes expériences sont faites sur des chiens sensibilisés par des injections préalables de sérum, les phénomènes de choc produits par l'injection intraveineuse s'obtiennent avec des doses dix fois moindres. Ils sont alors de l'ordre de l'anaphylaxie telle qu'elle était décrite par MM. Ch. Richet et Portier. Mais, non seulement ces phénomènes sont, *in vivo*, exactement comparables à ceux du choc peptonique,

comme Biedl et Kraus, Arthus l'avaient montré pour la tension artérielle, pour la coagulation et pour les leucocytes, mais, in vitro, les plaquettes du chien sensibilisé se montrent beaucoup plus agglutinables, et cela surtout en présence du sérum sensibilisant, mais aussi, dans une certaine mesure, en présence des autres solutions agglutinantes. C'est ainsi que, après sensibilisation, le sérum de cheval peut devenir agglutinant à la dose de 0 cm<sup>3</sup> 5 pour 9 cm<sup>3</sup> 5 de sang oxalaté à 2 0/00.

MM. Achard et Aynaud concluaient, dès 1909, de l'ensemble de ces constatations, que l'état d'anaphylaxie, au sens élargi du terme, était constitué par une « modification de l'état physico-chimique du plasma, et qu'il leur était possible de mettre cette modification en évidence in vitro. L'injection déchaînante, qu'il s'agit d'injections de peptone chez les animaux normalement sensibilisés à ce poison, d'injections de sérums hétérogènes à hautes doses, de réinjections de sérum (anaphylactisantes au sens de MM. Richet et Portier), réalisait une rupture de cet équilibre, une « intoxication colloïdale ».

Mais quel est le rôle qui revient à l'agglutination des plaquettes dans ce complexe rapide et brutal de phénomènes, dans ce « bouleversement de l'équilibre hématique », comme l'appelle M. Widal ?

La leucopénie est-elle la conséquence de l'agglutination des plaquettes dans les petits vaisseaux viscéraux, comme l'ont suggéré MM. Achard et Aynaud ? Le parallélisme de la courbe des plaquettes et de celle

des globules blancs concorderait parfaitement avec cette hypothèse. L'englobement des leucocytes par les amas de plaquettes, dans la « thrombose » intravasculaire, a été très nettement figurée par Eberth et Schimmelbusch, et le fait de ne trouver aucune différence dans la répartition des leucocytes entre le sang périphérique et le sang du cœur chez les animaux en état de choc (Omeliansky, Semakhine, Goldscheider et Jacob) n'est pas un argument contraire, puisque l'examen ne porte, dans les deux cas, que sur le sang circulant.

Doit-on aller plus loin, et rattacher, avec von Behring, à l'agglutination des plaquettes tout l'ensemble des phénomènes anaphylactiques ? Mais Zunz et Govaerts ont vu qu'une forte diminution des plaquettes, par injection de sérum antiplaquette chez le cobaye, n'empêche pas l'animal de réagir à une injection anaphylactisante, bien qu'elle semble en atténuer les effets.

Ne doit-on donc pas chercher l'origine commune de tous les symptômes anaphylactiques, dans un phénomène plasmatique plus intime encore, que MM. Achard et Aynaud désignaient déjà comme une modification de l'état physico-chimique, et dont MM. Kopaczewski, Lumière....., s'efforcent de préciser les caractères par l'étude des flocculations micellaires, des charges électrotoniques et de la tension superficielle ?

Mais ne faut-il pas aussi réserver un rôle important à l'action nerveuse, que MM. Ch. Richet et Portier avaient décelée dès l'abord dans le choc anaphylacti-

que de l'actino-congestine ? Cette action peut être le fait d'une intoxication portant à la fois sur le système nerveux central, comme le pensaient MM. Richet et Portier, et sur les centres périphériques, comme Biedl et Kraus l'ont montré. Mais son action ne paraît pas niable, du moins, dans la chute brusque et souvent si marquée de la pression artérielle, et dans d'autres phénomènes, qui lui sont associés, et que l'hypotension même ne paraît pas suffire à expliquer (Ch. Richet) : vomissements, diarrhée, cécité psychique, coma. Or, la chute de la pression artérielle peut-elle intervenir, à son tour, dans les modifications de la formule hématologique ? Decastello et Czinner, et surtout MM. J. Camus et Pagniez ont montré que l'excitation du bout périphérique du vague ou celle du bout central du nerf dépresseur de Cyon, chez le lapin, provoquait une leucopénie rapide, que ces derniers auteurs attribuaient à la margination des éléments et à leur fixation contre les parois vasculaires. Une action de ce genre est-elle possible sur les plaquettes du sang ? Vient-elle s'ajouter aux causes d'ordre plasmatique dans la production du phénomène ? Les plaquettes peuvent-elles, au contraire, exercer, par le fait de leur altération, une action sur la tension artérielle ?

Il est intéressant, à cet égard, d'étudier les relations qui peuvent exister entre les plaquettes et l'état de la pression artérielle.

**II. Plaquettes et pression artérielle.** — Les travaux, poursuivis sur ce sujet, ont permis de constater trois ordres de faits, qui restent, jusqu'à présent, difficiles à interpréter, et même à concilier.

1° Le sérum sanguin possède des propriétés vaso-constrictives qui n'appartiennent pas au plasma. Ces propriétés peuvent être reconnues, soit sur l'oreille isolée du lapin, selon le procédé de Kravkoff (P. Kaufmann) soit sur des fragments d'artère immergés dans les liquides à étudier, selon la méthode de Mayer (Zucker et Stewart), soit par l'étude du débit des coronaires sur le cœur isolé du lapin perfusé au liquide de Ringer, additionné de sérum (Yanagawa).

Zucker et Stewart, MM. Le Sourd et Pagniez ont constaté que, en général, l'extrait aqueux de plaquettes, isotonisé, exerce sur la carotide de mouton (Zucker et Stewart) ou sur celle de chien (Le Sourd et Pagniez), du moins dans la plupart des expériences, la même action vaso-constrictive que le sérum.

2° MM. Le Sourd et Pagniez ont montré que l'extrait aqueux de plaquettes de lapin, réinjecté dans la veine de l'oreille du même animal, exerçait, à dose minime, une puissante action hypotensive. Cette action est susceptible d'amener une chute de pression de 6 ou 7 cm, et ne donne lieu à aucun phénomène de tachyphylaxie. Le même effet peut être produit par injection du sérum obtenu grâce à la recalcification du plasma oxalaté riche en plaquettes ; elle est beaucoup moins nette avec le sérum isolé du sang total ; elle fait complètement défaut avec le sérum fourni

par recalcification du plasma oxalaté privé d'éléments par centrifugation. On peut isoler, de l'extrait aqueux de plaquettes, par dilution dans 20 Vol. d'alcool absolu, un produit sec, incomplètement soluble dans l'eau, qui possède des propriétés hypotensives plus puissantes encore. L'extrait aqueux résiste à l'ébullition. La substance active est certainement indépendante de la thrombine, car l'extrait aqueux ne renferme presque pas de cytozyme (Bordet et Delange).

3° Lors des numérations de plaquettes faites en série chez l'homme, MM. Le Sourd et Pagniez ont trouvé, en moyenne, des chiffres supérieurs chez les hypotendus, des chiffres inférieurs chez les hypertendus. Tomasinelli et Frondini ont constaté la même particularité et ils en ont recherché les raisons expérimentalement.

**III. Les plaquettes dans l'immunité.** — Le rôle des plaquettes à cet égard a été envisagé sous deux aspects différents.

1° Les plaquettes pouvaient intervenir d'une manière active dans la lutte de l'organisme contre les anticorps. Grüber et Futaki ont constaté que le sérum du rat et celui du lapin possèdent une action bactéricide contre le bacille du charbon, auquel ces animaux sont réfractaires. Cette action fait défaut dans la lymphe, et elle disparaît dans le sérum chauffé à 65°, mais elle reparaît, dans ces humeurs, par adjonction de plaquettes lavées ou de fibrine (Ottolenghi). Werbitzki a constaté des faits analogues, mais les substances bactéri-

cides, fournies par les plaquettes, seraient de quantité variable, inconstantes, et ne paraîtraient pas susceptibles d'intervenir dans l'immunité.

D'autre part, pour Schneider, l'« alexine des plaquettes » serait distincte du complément du plasma, car elle ne permet pas de réactiver un sérum hémolytique ni un sérum antibactérien chauffés. Nolf, Lagrange ont trouvé les plaquettes, de même que la fibrine, riches en Mittelstück, mais dépourvues d'Endstück, du moins chez le porc.

L'hypothèse d'une action chimique des plaquettes s'appuie également sur les travaux d'Abderhalden et de Deetjen, qui ont constaté le dédoublement de divers polypeptides, et en particulier de la glycylytyrosine, en présence des plaquettes. Ces auteurs attribuent ce fait à une diastase protéolytique, qui existerait également dans les globules rouges, mais qui y serait quatre fois moins active que dans les plaquettes.

2° Le rôle des plaquettes dans l'immunité est généralement considéré, à l'heure actuelle, comme d'ordre purement mécanique.

Ici encore, c'est l'agglutination qui paraît être le phénomène essentiel. M. Aynaud a constaté que les émulsions microbiennes, mises en présence de sang oxalaté ( $1/2 \text{ ‰}^3$  d'émulsion microbienne pour  $5 \text{ ‰}^3$  de sang) produisent l'agglutination et l'altération des plaquettes, qui englobent dans leurs amas un certain nombre de leucocytes et de microbes. Il rapproche ce fait de la leucopénie observée par Werigo après injection intraveineuse de microbes ou de toxines, et il

constate que la leucopénie s'accompagne, en effet, de disparition à peu près complète des plaquettes, après injection, dans la circulation du lapin, de microbes virulents ou d'une suspension de poudre de carmin.

S'ajoute-t-il à cette action une phagocytose véritable liée aux phénomènes d'attraction capillaire et de tension superficielle qui paraissent intenses à la surface des plaquettes ? C'est l'opinion de Tait et Gunn. Ces auteurs ont observé, chez l'écrevisse (*astacus fluvialilis*), l'existence de cellules nucléées qui, au contact d'une lame de verre, se collaient à sa surface, en s'aplatissant au maximum, et en poussant de tous côtés des prolongements épineux analogues aux pseudopodes de Deetjen et Dekhuysen. Ces prolongements ne sont pas de vrais pseudopodes, car jamais ils ne se rétractent, et les cellules, une fois étalées au maximum, ne présentent plus aucun mouvement. Néanmoins, cette adhésivité extrême leur permet d'englober des particules situées dans leur voisinage immédiat, et d'exercer ainsi une sorte de phagocytose. C'est ce que Tait a exprimé en leur donnant le nom de « thigmocytes ». Or, les plaquettes des mammifères seraient assimilables à ces thigmocytes, et, après injection de carmin ou d'encre de chine, on en retrouverait des particules dans les plaquettes.

Quoi qu'il en soit, l'étude du rôle des plaquettes dans l'immunité n'a été abordée d'une manière systématique que depuis les travaux de P. Govaerts, qui dérivent de ceux de C. Bull.

Caroll Bull, étudiant, au laboratoire Rockefeller, les

septicémies expérimentales, avait constaté les faits suivants. Si l'on injecte dans la circulation du lapin des pneumocoques très virulents, auxquels cet animal est particulièrement sensible, on réalise une septicémie d'emblée très intense, et les microbes restent libres dans le sang. Mais, si l'on a injecté au préalable du sérum antipneumococcique, les microbes disparaissent en quelques minutes par agglutination. De même, si le lapin a été vacciné contre le pneumocoque. Le même phénomène d'agglutination, puis de disparition des germes, se produit après injection de staphylocoques, à l'égard desquels le lapin possède une immunité naturelle.

Delrez et Govaerts ont remarqué que cette agglutinabilité se produisait beaucoup plus vite *in vivo* qu'*in vitro* en présence des sérums correspondants, et ils se sont demandé si l'agglutination des plaquettes liée à la septicémie, telle que Aynaud l'avait constatée, n'intervenait pas dans le phénomène.

Les injections ont été faites dans la jugulaire ; les prélèvements de sang ont été pratiqués, de minute en minute, dans la carotide, par une canule paraffinée et suivant la technique d'Aynaud. Les examens ont été faits à la fois à l'état frais et sur frottis colorés au Romanovski.

Le staphylo ou le para B, qui ne sont pas virulents pour le lapin, disparaissent de sa circulation en quelques minutes. En même temps, le nombre de plaquettes diminue, et l'on constate deux phénomènes simultanés : l'accolement des microbes aux plaquettes,

et l'agglutination des plaquettes entre elles. Les mêmes phénomènes se retrouvent dans les capillaires du foie ou du poumon, colorés par les méthodes de U. Pardi ou de J.-H. Wright. A partir de la 4<sup>e</sup> minute, les microbes agglutinés disparaissent par phagocytose. Par contre, les pneumocoques, comme l'avait vu C. Bull, restent libres dans le sang ; au bout de quelques jours leur nombre s'y accroît, et la mort survient rapidement. Si l'on injecte un mélange de staphylo et de pneumo, les plaquettes agglutinées n'englobent que des amas de staphylo. A l'inverse du lapin, le chien résiste aux injections de pneumocoque ; on constate chez lui l'accolement des microbes aux plaquettes et l'agglutination de ces dernières.

Si, maintenant, on injecte des pneumocoques au lapin immunisé par le sérum antipneumo, on constate encore l'agglutination des microbes et leur disparition rapide, mais les plaquettes ne semblent plus participer au phénomène. Leur intervention paraît limitée à l'immunité naturelle. Dans un cas comme dans l'autre, il est probable que la possibilité ou l'impossibilité de réaliser la septicémie est liée à la stabilité ou à l'instabilité des microbes dans le milieu physique constitué par le plasma, qui les mouille plus ou moins facilement. Mais, dans l'immunité naturelle, cette instabilité serait le fait des plaquettes ; dans l'immunité acquise, elle serait le fait du plasma lui-même.

*In vitro*, l'agglutination des plaquettes et l'englobement des microbes s'observent dans des conditions analogues, mais ils ne se réalisent qu'en présence du

plasma, ou plus énergiquement encore en présence du sérum frais. La sensibilisatrice est thermolabile, mais les microbes, sensibilisés par un séjour de 30 minutes à 37° dans le sérum, deviennent agglutinables par les plaquettes en milieu inactif, et cette propriété résiste au chauffage à 60°. Les opsonines non spécifiques au sens de A. Wright (pouvoir leucoactivant de MM. Achard et Foix) semblent donc nécessaires au phénomène. Elles sont même absorbées par lui, car il y a déviation du complément (Le Fèvre de Arric). Mais les opsonines spécifiques thermostabiles des animaux immunisés renforceraient, elles aussi, le phénomène *in vitro*. Il y aurait parallélisme complet entre le pouvoir leucoactivant et le « pouvoir thigmophile » des sérums (Le Fèvre de Arric). Il n'y a pas concordance absolue, on le voit, au sujet de l'action des sensibilisatrices spécifiques, entre l'observation *in vitro* de Le Fèvre de Arric et l'observation *in vivo* de Govaerts.

Quelle est la nature du phénomène d'agglutination des plaquettes et d'englobement des microbes ?

Y a-t-il là une véritable aptitude phagocytaire des plaquettes ? Cela paraît peu probable, car les mêmes phénomènes peuvent s'observer avec des plaquettes tuées par la chaleur ou par le fluorure (J. Roskam). Ils se différencient par là des faits d'agglutination qu'avaient décrits MM. Achard et Aynaud.

L'agglutination des microbes est-elle une conséquence de celle des plaquettes ? Est-ce un phénomène d'adsorption ?

Ou bien les deux phénomènes ne sont-ils pas

deux conséquences parallèles de l'état du plasma, comme le donnerait à penser l'action qu'exercent, sur l'un et sur l'autre, les opsonines spécifiques et non spécifiques ?

De toute manière, *in vivo*, l'agglutination des plaquettes et l'englobement des microbes paraissent liés au premier temps de la phagocytose, c'est-à-dire à la phase de simple accollement des microbes aux leucocytes (Levaditi et Müttermilch, Sawtschenko et Barikine). *In vitro*, ils ne sont influencés ni par le chauffage répété, ni par la température de 0°. Ils ne se présentent pas comme des actes proprement vitaux, mais comme des faits purement mécaniques. Ils n'en sont pas moins le prélude habituel du deuxième temps vraiment actif de la phagocytose, — prélude non indispensable, puisque l'élimination des microbes de la circulation peut se faire sans agglutination (Bacille typhique chauffé, Delrez et Govaerts). D'autre part, l'agglutination se produit parfois en plasma pur ou oxalaté, alors qu'elle fait défaut dans le sérum (encore de chine ou staphylo chez le lapin, Govaerts).

L'englobement, par les plaquettes agglutinées, n'est d'ailleurs pas spécial aux microbes. Levaditi l'avait noté pour les hématies nucléées introduites dans la circulation des animaux immunisés contre ces éléments. Riekenberg l'avait également constaté pour les trypanosomes du rat, dans la rate des animaux guéris de la septicémie, et il considérait l'« épreuve des plaquettes » comme une réaction d'immunité spécifique. Govaerts enfin l'a observé pour des particules

minérales inertes (certaines encres de chine) et pour les globules rouges étrangers (globules de mouton et de lapin, globules de canard ou globules humains chez le cobaye). L'agglutinabilité et l'englobement paraissent plus marqués avec l'encre de chine chez le lapin, qui supporte bien l'injection ; elle est faible chez le cobaye qui ne parvient pas à éliminer les particules hétérogènes, et qui succombe à des accidents semblables aux accidents sériques. Si l'on utilise les hématies étrangères, les phénomènes exigent la présence des opsonines thermolabiles comme pour l'englobement des microbes. Mais la préparation du sérum hémolytique ne fait pas apparaître d'opsonines spécifiques, thermostabiles, pour l'agglutination des plaquettes. Ce dernier fait vient encore confirmer l'autonomie de ces éléments.

Il est curieux de constater que le même phénomène d'agglutination des plaquettes s'observe dans le choc colloïdal ou anaphylactique, et apparaît en outre comme un rouage important dans le mécanisme de l'immunité et de la lutte contre les septicémies. N'y a-t-il pas là, comme se le demandent MM. Widal, Abrami et Brissaud, une indication suggestive pour l'interprétation des résultats thérapeutiques parfois surprenants obtenus par la protéinothérapie ?

---

## Les Plaquettes en clinique

---

**I. Procédés d'études cliniques applicables aux plaquettes ; numération.** — Parmi les données morphologiques et physiologiques que nous possédons sur les plaquettes, il en est encore bien peu qui soient appliquées dans les recherches cliniques.

La taille, la forme, la structure, les affinités histochimiques ont été l'objet de quelques observations isolées, dans les crises qui suivent les saignées, dans les anémies chroniques, dans les leucémies, dans les purpuras hémorragiques : plaquettes géantes (Hayem, Lenoble, Le Sourd et Pagniez, Frank, Kaznelson, Fonio), formes atypiques des leucémies (Levaditi, Le Sourd et Pagniez, Cesaris-Demel), formes de dégénérescence et de régénérescence des plaquettes thrombasthéniques (Glanzmann) ; formes immatures de Degkwitz, de Bauer, « thromboblastes » de R. Stahl. Mais il est nécessaire, avant d'apprécier les caractères pathologiques, de s'entendre sur les caractères normaux et de les retrouver comparables avec plusieurs techniques différentes, toutes également bien fixées et éprouvées.

Les aptitudes des plaquettes dans la coagulation et dans la rétraction du caillot (Minot, Fonio, R. Klinger,

Glanzmann), leur agglutinabilité en présence de milieux humoraux ou artificiels (Lenoble, Zeri et Almagia), seraient peut-être susceptibles de fournir des renseignements très précieux, mais nous avons constaté qu'il était difficile de fixer, pour leur étude, des techniques adaptées à la clinique humaine.

Quant à l'altérabilité des plaquettes (Lenoble), c'est un fait trop banal, qui dépend trop manifestement des conditions de prélèvement, pour qu'on puisse lui attribuer une valeur physiopathologique.

Le nombre des plaquettes dans le sang est à peu près la seule notion qui ait été étudiée d'une façon méthodique et précise.

Les procédés de numération sont extrêmement nombreux. Presque tous les auteurs, qui se sont occupés de la question, ont créé un procédé personnel ; c'est assurément une raison de la diversité des résultats obtenus.

Dans une première catégorie de procédés, la numération est faite directement sur une goutte de sang prise au doigt et diluée dans une pipette. A ce groupe appartiennent :

La technique de Hayem (Cadet, Lenoble) qui a utilisé successivement le liquide A au sublimé, le liquide amniotique de vache iodé préconisé par M. Schultze ; l'urine de diabétique conservée par l'eau oxygénée ; enfin un liquide iodé analogue au liquide A, dans lequel le sublimé est remplacé par 17,5 0/00 de solution iodo-iodurée ;

Celle d'Afanassiew, reprise par Tschistovitch, qui

employait, comme liquide de dilution, de l'eau salée peptonée à 6 %, teintée de violet de méthyle ;

Celle de R. Fusari, imitée également par Lenoble, dans laquelle la dilution se fait dans une solution salée osmiée à 0,5 %, teintée de violet de méthyle ;

Celle de Prus et de Van Emden, qui préféraient un liquide osmio-chromo-acétique, pour dissoudre les globules rouges et pour permettre d'examiner une plus grande quantité de sang ;

Celle de Helber, qui mélange le sang à une solution de métaphosphate de soude à 10 % ;

Celle de J.-H. Wright et Kinnicut qui préconisent un liquide préparé extemporanément et constitué par une solution de cyanure de potassium à 1/1400 (3 parties) et par une solution aqueuse de bleu de crésyl brillant (2 parties), préparée avec un grand luxe de précautions pour éviter les précipités ;

Celle de Port et Akiyama, qui comporte l'usage d'eau physiologique gélatinée à 0,5 %, additionnée de 1 % de sublimé, et teintée d'éosine ;

Celle de Sahli, qui se contente de la solution de sulfate de magnésie à 14 %, qui fait office d'anticoagulant, mais à laquelle il ajoute un peu de violet de méthyle ;

Celle de Ottenberg et de Rosenthal qui recourent à la solution de citrate à 3 % avec bleu de crésyl, en pipette au 1/200° ;

Celle de S. Spitz, qui se sert également d'un liquide citraté, et qui, après prélèvement avec la pipette à globules blancs, attend la sédimentation de la dilution

dans un petit tube, pour faire directement la numération des plaquettes dans le liquide surnageant.

La numération se fait dans une cellule de Malassez, de Thoma-Zeiss ou de Türk. Certains auteurs (Hayem et Nachel, Helber) ont fait construire des chambres humides spéciales, moins épaisses, avec lamelles plus minces, qui permettent aux plaquettes de se sédimenter plus vite, et qui rendent la numération plus rapide.

Mais tous ces procédés comportent une cause d'erreur importante : l'agglutination immédiate des plaquettes, au contact des sucs de tissus tout d'abord, et ensuite au contact du verre dans le tube capillaire. Cette agglutination rend souvent toute numération impossible ; de toutes manières, elle fausse les résultats (Halla, Türk). Sans doute, tous les auteurs recommandent la rapidité des manipulations, la propriété méticuleuse de la pipette. Certains proposent même de la tenir avant usage dans un mélange réfrigérant (Van Emden) ou encore d'aspirer tout d'abord un peu du liquide de dilution avant le sang (Port et Akiyama). Dans ce dernier cas, le prélèvement ne permet de reconnaître que le rapport du chiffre des plaquettes à celui des hématies : il faut une numération complémentaire de globules rouges pour obtenir le chiffre des plaquettes. Ces techniques ont pu permettre des constatations intéressantes : mais elles exigent un tour de main qui rend leur vulgarisation difficile. Elles donnent fatalement au plus exercé une proportion importante d'échecs. Enfin, elles ne per-

mettent jamais d'observer des plaquettes parfaitement conservées, ce qui rend leur identification difficile.

Schenk a fait construire récemment un appareil spécial, destiné à remplacer le mélangeur Potain pour la numération directe des plaquettes. La goutte de sang tombe dans une petite cuve, qui contient une quantité rigoureusement connue de liquide fixateur (solution formolée de métaphosphate de soude teintée de violet de méthyle). Le volume de la goutte de sang s'inscrit sur un tube capillaire inclus dans le bouchon conique qui s'adapte sur la cuve. Une fois la numération des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes opérée dans la même cellule, une table donne le chiffre par  $\text{mm}^3$  selon le volume de la goutte de sang prélevée.

Dans une deuxième catégorie de procédés, la prise est encore faite au doigt, mais le sang est mélangé directement au fixateur sans l'intermédiaire de la pipette. Il faut une numération complémentaire de globules rouges pour obtenir le chiffre des plaquettes.

Cette méthode a été proposée presque en même temps par Laker et par Kemp, mais elle semble avoir été appliquée d'abord par Pizzini, qui piquait le doigt à travers une goutte d'acide osmique à 1 %, teinté de violet de méthyle. Van Emden a repris ce procédé pour contrôler sa méthode de numération directe. Brodie et Russel ont employé une solution hydroalcoolique et glycinée d'oxalate d'ammoniaque. Determann a essayé de nombreux fixateurs ; il s'est rallié au liquide de Bizzozero. Kemp, Calhoun et Harris ont eu recours

à une solution salée formolée teintée de violet de méthyle. Le chiffre des globules rouges était apprécié à l'hématocrite. Pratt a utilisé le liquide de Deetjen (eau salée à 9 % contenant 20 % de métaphosphate de soude) ; la numération proportionnelle des globules rouges et des plaquettes se faisait dans une chambre humide spéciale avec lame mince de 1/10 de mm. Mais Pratt préfère la numération sur lame après étalement.

C'est à des procédés de ce dernier type (numération sur frottis), déjà proposé par Rabl, que beaucoup d'auteurs récents se sont ralliés, surtout dans les pays de langue allemande. La coloration au Giemsa et à ses dérivés permet, en effet, de reconnaître facilement les plaquettes. La répartition n'est pas trop inégale, lorsque les plaquettes ont été fixées dès l'issue du sang hors de la petite plaie, et la coloration si spéciale de ces éléments rend la numération facile avec un oculaire quadrillé. Le fixateur est, soit l'acide osmique (Vallet), soit le sulfate de magnésie à 14 % (Fonio, Degkwitz). La numération peut se faire par rapport aux leucocytes (Vallet) ; mais les erreurs doivent mathématiquement être moins importantes, si on établit les rapports avec les globules rouges, comme le font presque tous les auteurs.

Parmi les premiers observateurs qui ont utilisé ces procédés, plusieurs (Brodie et Russel, Kemp, Calhoun et Harris, Pratt) ont trouvé des chiffres trop forts et manifestement erronés. Il est probable qu'ils avaient compté comme plaquettes des débris fibrineux, des souillures cutanées ou des hémococonies. Les résultats

obtenus par les auteurs plus récents, après étalement malgré les causes d'erreur que représentent les précipités de colorants, paraissent au contraire concordants.

Le principe de la méthode nous semble satisfaisant, du moins pour la numération chez l'homme, car M. Hayem, puis M. Aynaud, avaient déjà noté que les hémato blasts de l'homme et ceux du singe étaient moins agglutinables que ceux de la plupart des animaux. Nous croyons néanmoins plus sûr d'immerger directement le doigt dans la solution fixatrice, de manière à en permettre plus facilement la pénétration dans la petite plaie elle-même au cours du saignement, et à réaliser plus vite, par agitation, la diffusion du sang. D'autre part, nous préférons la numération en chambre humide (cellule de Malassez) : cette numération demande seulement un peu d'habitude dans la reconnaissance des plaquettes ; mais elle n'exige aucun matériel spécial ; elle peut se faire dans la même solution qui a servi à la numération des globules rouges (Marcano), et, à condition que le mélange de la dilution ait été soigneusement assuré à la pipette, elle offre incontestablement plus de garanties d'exactitude que les numérations sur frottis.

En général, le prélèvement du sang au doigt est cependant inférieur au prélèvement à la veine. A condition que l'aiguille soit assez grosse, qu'elle pénètre directement dans la veine sans s'imprégner de suc de tissus, et que l'aspiration soit faite immédiatement dans le liquide fixateur contenu dans la serin-

gue, les plaquettes seront parfaitement conservées, et l'on aura la certitude complète que la numération porte bien sur le sang circulant. A cet égard, le procédé de MM. Achard et Aynaud est certainement le plus parfait : le sang est pris à la veine et mêlé directement, dans la seringue, à une solution de citrate de soude à 10 %. Cette dilution stabilisée est ensuite diluée, de manière à pouvoir être l'objet d'une numération, dans une solution citratée formolée :

|                          |         |
|--------------------------|---------|
| Citrate de soude .....   | 10 gr.  |
| Chlorure de sodium ..... | 5 gr.   |
| Eau distillée qs. p..... | 500 cc. |
| Formol du commerce ..... | 10 cc.  |

On établit la proportion des globules rouges et des plaquettes, on détermine le chiffre des globules rouges, et une règle de trois donne le chiffre des plaquettes.

Divers auteurs ont essayé d'obtenir, par la prise du sang à la veine, la numération des plaquettes en un seul temps. Ainsi Oluf Thomsen mesure exactement la quantité de citrate contenue dans la seringue et la quantité de sang aspiré (4  $\frac{\text{cm}^3}{\text{m}^3}$  de sang pour  $\frac{1}{3}$  de  $\frac{\text{cm}^3}{\text{m}^3}$  de citrate à 10 %) ; il attend 2 ou 3 heures que les globules rouges soient sédimentés, et il compte directement les plaquettes dans le plasma trouble surnageant, dilué de son volume d'eau physiologique. Encore faut-il tenir compte du volume des globules rouges, pour apprécier la différence entre le chiffre des plaquettes dans le plasma trouble et leur nombre réel dans le sang total. Le procédé de H.-C. Gram est analogue. Celui de T.-E. Buckmann et J.-E. Hallisey

comporte le prélèvement du sang à la veine avec une « aiguille hypodermique paraffinée ». Mais le sang, ainsi prélevé dans un petit tube à transfusion paraffiné, est dilué après coup, à l'aide du mélangeur Potain, dans un liquide citraté à 4 0/00 et glucosé à 60 0/00, additionné de neutralroth ou de crystalviolet.

Ces divers procédés ne constituent pas une simplification appréciable de celui de MM. Achard et Aynaud, et ils introduisent de nouvelles difficultés techniques et de nouvelles causes d'erreur.

Les grosses variations des chiffres des plaquettes peuvent d'ailleurs se reconnaître, sans numération, et macroscopiquement, par l'aspect du plasma citraté après sédimentation des globules rouges, ou encore par le volume du culot obtenu par centrifugation de ce plasma.

L'examen d'une goutte de sang, prélevée sur lame préparée au bleu de crésyl brillant desséché, donne également très vite une indication approximative. Quelques auteurs (Halla, Türck) croient plus prudent de s'en tenir à des appréciations grossières de ce genre. C'est témoigner trop de défiance à l'égard de techniques un peu minutieuses et parfois fastidieuses, mais dont on peut attendre des résultats précis.

**II. Les plaquettes à l'état normal et leurs variations physiologiques.** — Le chiffre normal des plaquettes du sang humain peut être fixé entre 210.000 et 260.000. Ces résultats sont voisins de ceux que M. Aynaud a obtenus sur le sang pris à la veine

(170.000 à 250.000). Ils sont également voisins de ceux de Fusari (moyenne de 200.000), de ceux de Helber (192.000 à 264.000), de ceux de Determann (180.000 à 250.000), de ceux de Port et Akiyama (230.000 à 240.000 de moyenne); de ceux de Schenk (174.000 à 281.000)... Ils sont très légèrement inférieurs à ceux de M. Hayem (200.000 à 350.000 avec moyenne de 255.000), d'Afanassiew (200.000 à 300.000), de Pizzini (250.000 à 370.000), de Pratt (226.000 à 377.000), de Cadwalader (259.000 à 400.000), de Wright et Kinnicut (367.000), d'Ottenberg et Rosenthal (200.000 à 400.000), de Fonio (300.000 à 350.000). Les chiffres plus élevés obtenus par certains auteurs étaient dus sans doute à des erreurs dans l'identification des plaquettes. Le rapport des globules rouges aux plaquettes oscille de 15 à 25.

L'âge n'exerce pas d'influence, d'après les numérations de M. Hayem, sauf peut-être chez le nouveau-né, dont le sang donnerait des chiffres plus faibles (75.000 à 150.000). M. Aynaud a trouvé, au contraire, des chiffres plus forts chez le chien nouveau-né que chez l'adulte.

L'influence de la digestion a été diversement appréciée. Alors que M. Hayem avait constaté parfois une augmentation appréciable après les repas, — augmentation toujours moins accentuée proportionnellement que celle des leucocytes, — et alors que Pizzini signalait, en règle générale, une légère diminution suivie d'une légère augmentation, à l'inverse de ce qui se passerait pour les leucocytes, Determann, Helber,

Pratt, Port et Akiyama ne constataient aucune relation entre le chiffre des plaquettes et les repas. A vrai dire, ces déterminations ont été faites sur des prises trop peu nombreuses et surtout trop espacées dans la journée. D'ailleurs, les techniques utilisées ne permettent pas de tenir un grand compte des variations assez limitées signalées dans un sens ou dans l'autre. M. Aynaud a vu l'augmentation des plaquettes chez le cheval après le repas (132.000 à 175.000). Il n'a pu, chez l'homme, répéter les prises à la veine pour faire des constatations analogues, mais il estime que, dans leur ensemble, les chiffres obtenus à jeun sont plus faibles qu'après les repas.

Pizzini a décrit des variations numériques analogues à celles des leucocytes sous l'influence du travail musculaire modéré (augmentation, puis diminution), de la fatigue (phénomène inverse), du bain chaud qui amènerait la diminution, du bain froid qui déterminerait l'augmentation. En général, une circulation plus active coïnciderait avec des chiffres élevés de plaquettes. L'augmentation de température amènerait, au contraire, leur diminution.

Ces constatations n'ont pas été confirmées par Port et Akiyama. La plupart des auteurs (Fusari, Port et Akiyama, Aynaud, Wright et Kinnicut...) insistent sur l'absence de parallélisme entre les variations numériques des plaquettes et celles des leucocytes. Fusari, Boehm ont insisté sur la fréquence relative de la diminution des plaquettes au moment des polynucléoses,

mais cet antagonisme n'est pas une loi générale, lui non plus.

Le chiffre des plaquettes ne paraîtrait pas modifié par la menstruation (Aynaud). Expérimentalement, l'asphyxie paraît sans action ; l'anesthésie amènerait une légère diminution, le jeûne prolongé une diminution importante, mais non progressive (Aynaud). Les différences entre les vaisseaux superficiels et les vaisseaux profonds ne paraissent pas importantes chez l'animal.

Les différences individuelles, qui ne sont pas très considérables chez l'homme normal, pourraient être en rapport, comme nous l'avons vu, avec la tension artérielle (Le Sourd et Pagniez). Par contre, les variations passagères au cours de la journée ne paraissent pas entraîner, par elles-mêmes, de variations dans un sens déterminé.

Nous avons repris l'étude de beaucoup de ces variations, et nous avons reconnu leur complète indépendance à l'égard de celles des leucocytes, sauf dans les chocs hémoclâsiques.

**III. Les variations pathologiques des plaquettes en dehors des maladies du sang.** — Les maladies infectieuses aiguës provoquent des modifications du chiffre des plaquettes d'un type tout particulier (Hayem, Afanassiew, Fusari, Pizzini, Helber, Kemp, Calhoun et Harris, Halla, Determann, Van Emden, Gottlieb, Türck, Tschistovitch, Aynaud, Wright et Kinnicut, Port et Akiyama) :

1° L'invasion s'accompagne d'une diminution plus ou moins nette, qui coïncide avec l'élévation de la température (Pizzini), mais qui ne paraît pas lui être directement liée ;

2° La crise thermique ou le début de la convalescence sont marqués par une augmentation quelquefois considérable du nombre des plaquettes (crise hémato-blastique de Hayem).

Ces deux phases ont été retrouvées, à quelques nuances près, dans toutes les maladies infectieuses aiguës où elles ont été recherchées. De belles courbes en sont figurées dans le travail de M. Aynaud (Arch. mal. cœur 1911). La diminution semble particulièrement marquée et persistante dans la phase septicémique de la fièvre typhoïde, où elle va de pair avec la leucopénie (Aynaud). Elle est très marquée également dans les septicémies expérimentales à trypanosomes ou à piroplasmes chez le chien (Achard et Aynaud), du moins tant que les protozoaires sont nombreux dans le sang. La diminution ou la disparition des protozoaires donne lieu, au contraire, à une augmentation, parfois considérable, du chiffre des plaquettes. Mais il ne s'agit pas là d'un phénomène particulier aux septicémies ; car, par l'injection de toxine diphtérique au lapin, Mme Sawchenko-Matzenko, élève de Tschistovitch, a pu réaliser les mêmes phénomènes de chute, puis de réascension. L'augmentation de la convalescence peut être arrêtée, et faire place de nouveau à une diminution, s'il survient une complication (Tschistovitch), mais la complication

peut également s'accompagner d'une exagération de l'augmentation critique, qui, dans un cas d'éripipele gangréneux terminal observé par M. Aynaud, atteignait le chiffre de 1.300.000.

La crise hématoblastique (« plaquettose post-infectieuse »), se produit à la fin de la maladie, mais, si elle accompagne parfois la crise, elle peut aussi bien la précéder, ou, au contraire, n'atteindre son acmé que plusieurs jours après la défervescence complète.

Certains auteurs signalent, en outre, dans les infections, une altérabilité ou une agglutinabilité exagérée : Hayem décrivait des « plaques phlegmasiques » et des « plaques cachectiques », formées d'éléments agglutinés ; Aynaud a constaté une altérabilité exagérée, chez le chien, à la phase d'hypoglobulinémie ; de même Zeri et Almalgia.

Les intoxications médicamenteuses ne donneraient pas la même diminution du chiffre des plaquettes. Nous avons trouvé, au contraire, des chiffres forts dans une intoxication novarsenicale.

Certaines toxi-infections prolongées, telles que les suppurations chroniques, les infections cachectisantes, donnent lieu à une augmentation (« plaquettose » des auteurs italiens).

Il en serait de même des parasites : trichine (Schleip) tœnia (Aynaud), ce qui expliquerait, pour M. Aynaud, la variabilité des chiffres obtenus chez les animaux, qui sont fréquemment parasités.

Dans les infections chroniques (tuberculose, syphilis), il ne semble pas y avoir de modifications importantes.

On a signalé une augmentation dans le cancer (Van Emden, Determann, Helber, Port et Akiyama, Aynaud), ce qui est sans doute en rapport avec l'anémie spéciale, et ce qui fait contraste avec les autres cachexies où les chiffres sont plutôt faibles. Dans le diabète, on a vu, soit la diminution, soit, plus rarement, l'augmentation (Aynaud). Chez deux cirrotiques, M. Aynaud a trouvé des chiffres bas (100.000 environ).

En somme, un seul fait paraît bien établi : l'influence des maladies infectieuses aiguës, avec phase de diminution qui, en général, paraît plus marquée lorsqu'il s'agit d'une infection septicémique, — et d'autre part plaquettose terminale, qui semble être habituellement une crise de convalescence, mais qui n'empêche pas les complications, ni même les rechutes ultérieures (Aynaud), et dont les relations cliniques avec les réactions d'immunité ne se trouvent pas nettement fixées.

#### **IV. Les variations pathologiques des plaquettes dans les hémorragies et dans les maladies du sang.**

Beaucoup plus importantes sont les variations dans les circonstances pathologiques qui intéressent directement le sang.

L'augmentation du chiffre des plaquettes après les soustractions sanguines (hémorragies pathologiques, saignée, peut-être même menstruation, d'après M. Hayem), est un fait bien établi. M. Hayem l'a constatée cliniquement et expérimentalement, et il lui a donné le nom de « crise hématoblastique ». Le phénomène est

du même ordre qu'au décours des infections aiguës ce qui ne veut pas dire que son mécanisme soit le même dans les deux cas. La crise se produit au bout d'un temps très variable après l'hémorragie, et elle ne dure que 2 à 3 jours. Elle est d'intensité très inégale, mais elle peut doubler et au-delà le chiffre antérieur des plaquettes. De très belles courbes de cet ordre sont figurées dans le mémoire de Fusari. M. Hayem interprétait la crise hématoblastique comme l'indice de la régénération sanguine, les hématoblastes n'étant que des hématies jeunes, qui se chargeaient ultérieurement d'hémoglobine, et il retrouvait le même phénomène chez les oiseaux (Luzet).

Cette interprétation avait été admise par Pouchet, par Poljakoff, par Lenoble, par Cantacuzène, par Dominici. Mais la genèse des hématies était comprise de façons variables. Ainsi, M. Hayem, Poljakoff voyaient l'origine de la crise hématoblastique dans les cellules vasoformatives, alors que Dominici l'interprétait comme le témoin de la réaction du tissu lymphoïde, la « crise normoblastique » et la crise polynucléaire traduisant, dans les mêmes circonstances, la réaction du tissu myéloïde. D'autre part, la plupart des auteurs croyaient à l'origine directe des hématies, aux dépens des hématoblastes ; Afanassiew, au contraire, à la suite d'observations faites chez le chien après saignée, pensait que les plaquettes étaient l'origine des hématies nucléées, qui représentaient les véritables cellules-mères des hématies.

La théorie hématoblastique est aujourd'hui aban-

donnée. Lors des « crises hématoblastiques » les plus intenses, jamais on n'a pu retrouver de figures de transition entre les plaquettes et les hématies naines, que M. Hayem englobait, les unes et les autres, dans sa description des hématoblastes (Jolly, Le Sourd et Pagniez). D'autre part, l'injection de sérum antiplaquette, qui empêche la plaquettose, ne gêne en rien la réparation globulaire, après saignées répétées ou même après splénectomie, chez le lapin (Le Sourd et Pagniez) ni chez le chien (Sacerdoti). Enfin, à la poussée passagère qui marque les périodes post-hémorragiques, s'oppose l'abondance bien plus considérable encore, et surtout plus persistante, qui caractérise certaines anémies chroniques où la restauration sanguine ne se fait pas ou se fait mal (Cf. fig. 1).

Cette plaquettose permanente a été constatée par M. Hayem, qui en faisait un caractère de la chlorose ; mais elle ferait souvent défaut dans les formes bénignes de la chlorose (Aynaud, Port et Akiyama). Elle atteint son maximum dans les anémies chroniques secondaires graves, mais nettement plastiques, où elle s'accompagne généralement d'une réaction myéloïde et normoblastique (Aubertin), quels que soient leur origine et leur type, même si la valeur globulaire n'est pas abaissée. Elle peut atteindre et dépasser, en ce cas, le chiffre de 1 million.

M. Hayem expliquait cette augmentation, d'apparence paradoxale, des hématoblastes, par l'impuissance, où ils se trouvaient, de puiser, dans le sang ou dans les tissus, les matériaux nécessaires à leur matu-

ration et à leur imprégnation hémoglobique. Determann, élève d'Arnold, y voyait au contraire une indication en faveur de la genèse des plaquettes aux dépens des globules rouges détruits. Cette dernière théorie ne s'accorde pas mieux que la théorie hémotoblastique avec les faits. M. Aynaud a vu les plaquettes diminuer (97.000) dans un ictère hémolytique acquis avec plasma laqué. Cantacuzènc, étudiant les hypoglobulies provoquées par l'injection de sérum hémolytique chez le lapin, a constaté que la plaquettose, en pareil cas, n'accompagnait pas la phase de destruction globulaire, mais se déclenchait seulement du 1<sup>er</sup> au 4<sup>e</sup> jour, et plus tard, après les injections massives.

Les faits cliniques, non plus que les données morphologiques ni physiologiques, ne peuvent venir à l'appui d'aucune des théories qui établissent des rapports de filiation entre les globules rouges et les plaquettes. Par contre, une origine autonome des plaquettes dans la moelle osseuse permet de comprendre l'allure indépendante de leurs variations, et d'expliquer les modifications importantes auxquelles elles sont soumises dans les affections du système myéloïde.

Leur abondance dans la leucémie myéloïde a été constatée par M. Hayem, qui signalait, en outre, la fréquence des formes géantes (6  $\mu$  5) ou anormales. Elle a été retrouvée par Prusz, par Afanassiew, par M. Levaditi, par Wright et Kinnicut, par Port et Akiyama, par Ogata, par MM. Ménétrier et Aubertin. Elle existe non seulement dans le sang, mais aussi dans la rate où l'on peut également noter la fréquence des

formes géantes ou anormales (Le Sourd et Pagniez, Cesaris-Demel). Rosin et Bibergeil l'auraient même observée dans la leucémie aleucémique. Sur 3 observations de leucémie myéloïde, M. Aynaud n'a retrouvé, d'une manière nette, cette augmentation des plaquettes, que dans un cas, mais il a pu, chez sa malade, suivre, à la suite d'un érysipèle intercurrent, les variations inverses des leucocytes et des plaquettes. D'autre part, au cours de la phase terminale, où se produit souvent un syndrome hémorragique, le chiffre des plaquettes peut être faible (Gaisbøeck). Dans le seul cas que nous ayons étudié, le chiffre était très élevé (G.B. : 640.000. Pl : 848.000).

La même augmentation des plaquettes se retrouve dans l'érythémie, d'après une observation de MM. Le Sourd et Pagniez (750.000), alors qu'elle fait défaut dans la polyglobulie de la maladie bleue.

Dans la leucémie myéloïde, comme dans l'érythémie, l'abondance des plaquettes semble aller de pair avec l'hyperplasie des éléments myéloïdes.

La diminution semble fréquente, au contraire, dans la leucémie lymphatique (37.000 à 130.000 pour Wright et Kinnicut), dans les anémies spléniques (75.000 pour les mêmes auteurs). Elle est toujours très marquée dans la leucémie aiguë (Hayem et Bensaude), souvent aussi dans les tumeurs de la moelle osseuse (G. Minot). Elle est habituelle, enfin, dans les anémies pernicieuses graves hypoplastiques (Hayem, Schaumann, Van Emden, Determann, Riess, Helber, Wright et Kinnicut, Port et Akiyama, E. Frank). Elle atteint son degré

maximum, allant jusqu'à la disparition apparente, dans l'anémie aplastique (Aubertin, Aynaud). Or, toutes ces maladies possèdent un syndrome commun qui se place généralement au premier plan dans le tableau clinique de la période terminale : le syndrome hémorragique.

Ce syndrome hémorragique se retrouve encore justement, isolé, dans d'autres états pathologiques, dont le caractère hématologique essentiel paraît être précisément la rareté habituelle des plaquettes : les purpuras hémorragiques.

**V. Les plaquettes dans les syndromes hémorragiques.** — La notion du purpura hémorragique a d'abord été une notion purement clinique. On isolait sous ce nom des formes dans lesquelles l'éruption cutanée s'accompagne d'hémorragies des muqueuses, et parfois d'hémorragies viscérales. L'aspect même des taches purpuriques traduit souvent cette tendance au saignement : ce sont moins des pétéchies que de larges ecchymoses, dont la distribution est irrégulière et asymétrique.

La première forme de purpura hémorragique, qui ait été décrite, est la forme subaiguë, bénigne, apyrétique de l'enfance : la maladie de Werlhof. Par extension, on a pris l'habitude, dans les pays de langue allemande, de désigner tous les purpuras hémorragiques sous le nom de « morbus Werlhofi ».

Puis on étudia les formes graves, infectieuses, du purpura hémorragique. Ces formes peuvent accompa-

gner un grand nombre de maladies infectieuses, dont elles représentent souvent, mais non toujours, un signe d'hypertoxicité ; elles vont en général de pair avec des phénomènes graves, d'ordre surtout nerveux et digestif (fièvre typhoïde, scarlatine, rougeole, etc.). Mais certaines infections semblent y prédisposer davantage : ce sont la variole, la granulie, la méningococcie, la spirochétose ictérigène (Pagniez ; Sick).

De plus, il est des cas où le purpura hémorragique aigu paraît primitif ou se rattache à une infection indéterminée.

A la suite des travaux de M. Hayem, la conception évolutive du purpura hémorragique s'élargit encore. M. Marfan montre que la maladie de Werlhof peut se prolonger, et il décrit, avec Nanu, un « purpura infantile à grandes ecchymoses », d'allures chroniques. MM. Bensaude et Rivet isolent le « purpura chronique », qui peut se traduire, à tout âge, par des poussées successives indéfiniment répétées ; les auteurs le rattachent à une étiologie tuberculeuse. M. P.-E. Weil va plus loin, et, pour lui, le purpura hémorragique sst souvent lié à une diathèse hémorragique, qui se manifeste surtout dans l'enfance sous l'aspect de maladie de Werlhof, et à l'occasion de la puberté par des hémorragies muqueuses et viscérales, mais au cours de laquelle les déterminations cutanées ne sont que des épisodes contingents, et qui revêt souvent un caractère familial.

La description de ces derniers types marque une orientation nouvelle dans les conceptions du purpura

hémorragique. Ce terme, en effet, désigne surtout maintenant un syndrome hématologique.

Les travaux de M. Hayem et de Duke, en effet, leur ont permis de constater que le groupe des syndromes hémorragiques, auxquels appartenaient la plus grande partie des cas dans lesquels la lésion cutanée purpurique s'accompagnait d'hémorragies ou de grandes ecchymoses, pouvait être individualisé, même dans les formes les plus frustes, par un certain nombre d'épreuves :

1° La numération, ou, du moins, l'appréciation quantitative des plaquettes, dont le chiffre tombe au-dessous de 50.000 par  $\frac{m}{m^3}$  : il y a rareté ou absence des plaquettes (Denys 1887).

2° L'irrétactilité du caillot, malgré une coagulation normale et rapide (Hayem, Bensaude) ;

3° La piqure superficielle à l'oreille ou au doigt, qui montre la prolongation du temps de saignement, malgré la brièveté du temps de coagulation in vitro (Duke) ;

4° Le signe du lacet (Grocco, Weill de Lyon) : si l'on place un lien sur le bras, de manière à entraver la circulation de retour sans empêcher l'afflux du sang artériel dans le membre comprimé, on voit apparaître des taches purpuriques sur la main et sur le poignet.

Cette conception nouvelle du purpura hémorragique s'applique, dans bien des cas, à des faits anciens, chroniques, quelquefois purement viscéraux ou muqueux (« purpuras sans purpura » de M. Widai), voire même latents (Thiercelin et Faure-Beaulieu). Elle en

fait une véritable diathèse hémorragique, qui se rapproche, sur bien des points, de l'hémophilie.

Est-il légitime d'établir une distinction rigoureuse entre le purpura hémorragique et l'hémophilie ?

Le caractère essentiel, qui les différencie, est le mode de coagulation : retard de la coagulation au cours de l'hémophilie, avec la sédimentation du caillot et la coagulation plasmatique, qui en sont les conséquences, mais rétraction normale ; — temps de coagulation normal, au contraire, dans le purpura chronique, mais irrétractilité du caillot.

Est-il possible, en partant de ce caractère différentiel, de diviser les syndromes hémorragiques en deux groupes possédant une individualité véritable ? ou n'y a-t-il pas un grand nombre de formes mixtes, de « syndromes hématiques associés » comme l'ont soutenu MM. Labbé et Laignel-Levastine pour les formes chroniques, MM. Nobécourt et Tixier pour les formes aiguës de l'enfance ?

Au point de vue étiologique, on sait que l'« hémophilie vraie » est facile à distinguer, grâce à son hérédité, transmise exclusivement aux descendants mâles par leurs ascendants maternels. Mais il existe des « hémophilies acquises », des hémophilies sporadiques (M. Labbé, P.-E. Weil) des « syndromes hémophiles » (R. Klinger), analogues à l'hémophilie hiru-dinée (P.-E. Weil et Boyé, Weill de Lyon et Mouriquand) ; il existe aussi des manifestations des syndromes hémorragiques familiaux chez la femme (De Bovis). D'autre part, certaines diathèses hémorragi-

ques familiales,— plus, spéciales aux filles, il est vrai, à l'inverse de l'hémophilie, — se rapprochent plutôt du purpura par les caractères de la coagulation (Hayem, « petite hémophilie familiale » de P.-E. Weil, Austin et Pepper, Hesz de New-York).

Au point de vue symptomatique, les grandes hémorragies profondes ou chirurgicales, les hémarthroses surtout, appartiennent à l'hémophilie vraie ; les hémorragies répétées et prolongées, en nappes, des muqueuses sont le fait des purpuras hémorragiques. Mais, dans les formes frustes, et surtout en présence de taches ecchymotiques cutanées, le diagnostic est à peu près impossible : les pressions, les chocs, les strictions prolongées constituent des points d'appel aux ecchymoses, aussi bien dans les purpuras que dans l'hémophilie, et les taches spontanées, de même que les hémorragies muqueuses en nappes, sans causes provocatrices appréciables, se retrouvent aussi bien dans des syndromes hémophiles que dans le purpura, (comparer, par exemple, obs. 39 et 40).

Parmi les épreuves proposées pour différencier les purpuras chroniques, le signe du lacet est assurément précieux, car il n'appartient pas à l'hémophilie. Mais il n'est certainement pas constant dans le purpura chronique, car il faisait défaut dans plusieurs cas que nous avons observés, et il semble exister, par contre, en dehors de tout syndrome hémorragique.

L'examen du temps de saignement est une épreuve du plus haut intérêt. Elle est des plus faciles à mettre en œuvre. Elle donne des résultats assez constants

dans le purpura chronique, et, elle paraît en relation si étroite avec le fait clinique lui-même du saignement, que ses variations peuvent permettre, mieux que tout autre signe, de prévoir l'apparition des poussées hémorragiques (Roskam, et obs. 36). L'absence de tout allongement du temps de saignement est la règle, au contraire, même chez les grands hémophiles dont le temps de coagulation est le plus fortement allongé.

L'étude des plaquettes présente, théoriquement, un intérêt encore plus considérable, car, ainsi que nous l'avons vu, si leur rôle paraît important dans la coagulation, elles commandent, d'une manière encore beaucoup plus immédiate, la rétraction du caillot, et leurs altérations ont pu être considérées comme la lésion fondamentale des purpuras hémorragiques (Le Sourd et Pagniez).

Dans l'hémophilie, le chiffre des plaquettes est quelquefois légèrement diminué (Sahli) mais, beaucoup plus souvent, normal ou augmenté (Litten, Carrière, Wright et Kinnicut, Aynaud....). La rétractilité du caillot est d'ailleurs généralement normale. L'activité des plaquettes y a été étudiée par Minot et Lee, par Fonio et par R. Klinger, mais les résultats sont contradictoires. Minot et Lee, Fonio, ajoutant au sang hémophile soit une émulsion de plaquettes de l'hémophile lui-même, soit une émulsion de plaquettes normales, mettent en valeur une activité moindre des plaquettes de l'hémophilie sur le temps de coagulation, qui semble due à une hyperrésistance. R. Klinger, au contraire, étudiant le temps de coagulation du plasma

oxalaté recalcifié après addition d'émulsion ou d'extrait de plaquettes, observe une accélération sensiblement plus marquée avec les plaquettes d'hémophile. Les travaux importants de R. Klinger tendent, d'ailleurs, à établir que l'altération essentielle du sang hémophile est l'insuffisance du prosérozyme.

Dans le scorbut, tous les auteurs ont vérifié les constatations négatives de M. Hayem (Frank, Hesz, Herz, Glanzmann) : non seulement le chiffre des plaquettes est normal, mais la coagulation *in vitro* n'est pas troublée. De même dans la maladie de Barlow. C'est seulement dans les cas graves, après de grandes hémorragies, que le chiffre des plaquettes diminue, avec celui des hématies et des leucocytes (Bierich). Peut-être l'origine du syndrome hémorragique n'est-elle ni dans le plasma, ni dans les éléments figurés du sang, mais dans les tissus, dont le suc, modifié par la carence, ne serait plus capable d'exercer son action si puissante dans la coagulation (Saxe et Melka). Une semblable hypothèse semblerait également légitime pour des cas comme celui de MM. Sicard et Gutman, où le syndrome hémorragique s'accompagnait d'hémoglobinurie, sans aucune altération apparente du sang ni de sa coagulation.

En dehors de l'anémie aplastique, de la leucémie aiguë, ou de certaines affections primitives de la moelle osseuse, la rareté ou l'absence des plaquettes n'a guère été constatée que dans les purpuras chroniques, c'est-à-dire dans les syndromes hémorragiques qui, sans

troubles de la coagulation, s'accompagnent de troubles de la rétraction du caillot.

Mais la rareté des plaquettes constitue-t-elle un fait constant dans le purpura hémorragique ? Non. La diminution du chiffre des plaquettes ne s'associe pas toujours à l'irrétactilité du caillot. S'il est absolument exceptionnel de voir le caillot rétractile malgré l'absence des plaquettes (Babonneix et Paiseau), il est moins rare de trouver un chiffre de plaquettes normal dans les diathèses hémorragiques qui s'accompagnent d'irrétactilité du caillot. Ces derniers faits doivent-ils néanmoins rentrer dans le cadre du purpura chronique ? L'irrétactilité du caillot peut-elle être attribuée à une altération qualitative des plaquettes ? C'est l'hypothèse que M. Hayem avait formulée pour expliquer certaines irrétactilités du caillot des pneumoniques, et M. Lenoble l'avait reprise à propos de sa description du « purpura myéloïde », dans lequel le chiffre des plaquettes était souvent normal. Mais aucun travail méthodique n'avait été entrepris pour étayer cette hypothèse jusqu'aux recherches récentes que Glanzmann (de Berne) a publiées sur une forme familiale de diathèse hémorragique : la « *thrombasthénie hémorragique héréditaire* ».

Les faits étudiés par Glanzmann se rapprochent beaucoup de ceux que M. P.-E. Weil a eus en vue dans sa description de la « petite hémophilie familiale » ou de « l'insuffisance endothélio-vasculaire ». Glanzmann a retrouvé, dans neuf familles différentes, une diathèse hémorragique très atténuée, qui présente cer-

tains caractères spéciaux. Elle touche les deux sexes, mais plus souvent les filles. Les formes graves peuvent amener, dès les premiers temps de la vie, des hémorragies mortelles à l'occasion de la chute du cordon ou de la circonscription. Les formes moyennes donnent lieu, dès la première enfance, à des crises de maladie de Werlhof. Les hémorragies subissent souvent une recrudescence à la puberté, en particulier à l'occasion des premières règles. Elles se calment par la suite, mais sont encore sujettes à récurrence, surtout estivales. Elles s'accompagnent volontiers de prurit.

La « thrombasthénie » est nettement distincte de l'hémophilie, non seulement par les particularités de sa transmission, mais par l'absence des hémarthroses et par le temps de coagulation, qui est normal. Cependant le temps de saignement n'est généralement pas augmenté, lui non plus ; le signe du lacet est négatif, et le chiffre des plaquettes n'est pas diminué. Seule, l'irrétactilité ou la faible rétractilité du caillot constitue le test de la thrombasthénie, et la rapproche des purpuras. Or cette irrétactilité est due à une altération *qualitative* des plaquettes, et Glanzmann le prouve de la manière suivante :

Chez sept de ses malades, il met en présence, en émulsions de taux analogues, d'une part du plasma salé normal sans plaquettes et des plaquettes thrombasthéniques ; d'autre part, le même plasma et des plaquettes normales. Dans les sept cas, les plaquettes thrombasthéniques donnent un caillot rapidement formé, mais qui ne se rétracte pas. Au contraire, la

rétraction est parfaite avec les plaquettes normales. Inversement, en présence de plaquettes normales, le plasma des malades donne un caillot peu abondant, mais qui se rétracte bien.

Glanzmann s'est attaché à découvrir, en outre, des caractères morphologiques spéciaux aux plaquettes « thrombasthéniques », et à distinguer, parmi elles, des formes de dégénérescence et des formes jeunes.

Ces modifications morphologiques auraient été reconnues sur du sang prélevé par piqûre du doigt à travers une goutte de sulfate de magnésie à 14 %, puis étalé et coloré au Giemsa pendant 2 heures.

Les formes dégénérées apparaissent en granulolyse, avec des limites peu nettes, avec des granulations peu nombreuses, espacées, ramassées en pycnose ; quelques-unes paraissent même homogènes.

Les formes de régénérescence sont les formes géantes, sur lesquelles insistait déjà M. Hayem, et qui peuvent acquérir la taille de globules rouges ou de lymphocytes, ressemblant alors à des ombres globulaires. — ou au contraire des formes très petites, ponctiformes, — ou enfin des formes homogènes, souvent de grande taille, fortement basophiles, soit dans toute leur étendue, soit sur une bordure périphérique (formes immatures de Degkwitz, thromboplastes de R. Stahl).

Toutes ces formes sont remarquables par l'altération de leurs granulations, et Glanzmann suppose que ces granulations pourraient être le support du ferment qui assurerait la rétractilité du caillot.

L' « arétractozymie » serait à l'origine de la « thrombasthénie ».

Glanzmann a enfin longuement étudié le plasma de ses malades, et il a constaté une diminution du fibrinogène, à laquelle il attribue un rôle, non seulement dans les troubles de la coagulation, mais aussi dans la viscosité du sang, qui paraît diminuée.

L'ensemble de la description de Glanzmann demande confirmation. Mais la constatation d'une altération qualitative des plaquettes, qui deviennent incapables d'assurer la rétraction du caillot, constitue un fait précis, et nous avons pu, pour notre part, constater une altération analogue, par une technique voisine, chez un vieillard atteint de purpura sénile (Obs. 41).

Ces faits cliniques tendent à prouver que la double lésion de M. Hayem — altération des plaquettes et mauvaise rétraction du caillot — constitue bien le stigmate essentiel du purpura hémorragique ; mais à la numération des plaquettes doivent s'ajouter des techniques qui permettent d'apprécier leur qualité.

Les faits expérimentaux sont moins significatifs.

Bizzozero faisait baisser le chiffre des plaquettes par des saignées répétées, suivies de réinjection du sang défibriné. Il obtenait une diarrée hémorragique.

Morawitz et Rehn répétaient des expériences analogues, et ils produisaient parfois, chez le lapin, des hémorragies sous-cutanées.

Duke a réalisé un syndrome hémorragique beaucoup mieux caractérisé, par injection de toxine diphtérique ou de benzol. Les hémorragies disparaissaient, dès que le chiffre des plaquettes, qui était tombé à 4.000, s'élevait de nouveau.

Enfin Ledingham, Lee et Robertson, T. Watabiki, ont vu mourir les cobayes avec du purpura viscéral, après injection de sérum antiplaquette.

**VI. Les plaquettes dans la physiologie pathologique des syndromes hémorragiques.** — Si l'altération des plaquettes joue un rôle important dans l'irrétactilité du caillot, aussi bien au point de vue clinique qu'au point de vue expérimental, doit-on admettre qu'elle commande également les autres éléments du syndrome clinique et hématologique du purpura hémorragique : l'allongement du temps de saignement, — le signe du lacet, — les ecchymoses et les hémorragies elles-mêmes ?

M. Hayem rattachait la rareté des hémato blasts et les hémorragies à un même phénomène originel : l'agglutination, avec « concrétion sanguine par précipitation granuleuse », au niveau des corps étrangers ou des parois vasculaires altérées. Ces « concrétions de battage » englobaient les hémato blasts, qui disparaissaient ainsi de la circulation générale. Elles obstruaient en même temps les capillaires, dont les parois se rompaient, d'où hémorragies. Le processus s'opposait à celui qui provoquait la rareté des plaquettes dans l'anémie pernicieuse : dans ce dernier cas, en effet, il y avait simplement destruction des plaquettes, et la rareté de ces éléments ne s'accompagnait pas d'hémorragie.

E. Frank établit, lui aussi, une relation de cause à effet, entre les hémorragies et la rareté des plaquettes,

à laquelle il donne le nom de « thrombopénie » — et cela grâce à un processus exclusivement mécanique. Les plaquettes, lorsqu'elles sont en nombre normal, constitueraient, par leur situation marginale dans les vaisseaux, une « paroi de plaquettes » qui assurerait l'occlusion des espaces intercellulaires. La rareté des plaquettes, au contraire, permettrait la disjonction de la paroi et les suffusions hémorragiques. Les données acquises sur la position des plaquettes dans les vaisseaux *in vivo* ne semblent guère justifier une semblable hypothèse.

N'est-ce pas plutôt le rôle des plaquettes dans la rétraction du caillot, et surtout dans la formation des thrombus vasculaires, qui permet de comprendre les hémorragies du purpura ? Les ruptures vasculaires ne doivent-elles pas leur importance uniquement aux mauvaises conditions dans lesquelles se fait l'hémostase ? Banales en elles-mêmes, elles seraient insignifiantes et passeraient inaperçues chez un sujet normal. Mais elles se prolongent et deviennent abondantes, par ce fait que le temps de saignement est allongé. Duke a apporté, en faveur de cette hypothèse, un argument puissant, en montrant, grâce à une technique très simple — renouvelée de M. Milian et de Hinnmann et Sladen, — que le saignement, provoqué par la piqûre superficielle du lobule de l'oreille ou du doigt, s'arrête beaucoup plus tard dans les purpuras chroniques que chez les sujets normaux et même que chez les hémophiles : au lieu de 2 minutes  $1/2$  ou 3 minutes, pour une piqûre donnant une tache de 1 à 2  $\frac{1}{m}$  de diamètre,

en l'espace d'une 1/2 minute, le temps de saignement atteint 15 minutes, 30 minutes, jusqu'à plusieurs heures. La taille lentement décroissante des taches obtenues sur un carré de papier filtre, en étanchant la goutte de sang de minute en minute, permet, en même temps, d'apprécier le rythme et la courbe du saignement (P.-E. Weil).

Mais le signe de Duke va-t-il toujours de pair avec le chiffre des plaquettes et avec la rétraction du caillot ? Existe-t-il, entre ces trois stigmates, un rapport de proportionnalité ? D'autres facteurs n'interviennent-ils pas pour modifier le saignement ?

Duke avait noté déjà que, dans certains cas, le temps de saignement était allongé, sans que le chiffre des plaquettes fût modifié (intoxication chloroformique ou phosphorée, certains cas de variole hémorragique). Il admettait alors que le trouble était dû à une diminution du fibrinogène. Ces faits s'opposaient à la majorité des ictères graves hémorragiques et aux hémophilies, au cours desquelles le temps de saignement n'était pas modifié, malgré l'allongement considérable du temps de coagulation. Le signe de Duke permettait ainsi, semble-t-il, d'apprécier l'aptitude à la thrombose par agglutination des plaquettes, indépendamment de tout processus de coagulation (Lœbe, Aschoff).

Duke avait remarqué, en outre, que la transfusion du sang exerçait une action thérapeutique immédiate sur les hémorragies et ramenait en même temps le temps de saignement au voisinage de la normale. Le

chiffre des plaquettes subissait une ascension rapide sous la même influence (de 3.600 à 123.000 en 6 heures dans un cas). Mais, tandis que l'action sur les hémorragies et sur le temps de saignement était assez persistante, les plaquettes retombaient presque aussitôt (36 heures environ) à leur taux antérieur. Il y avait dissociation des divers stigmates.

M. P.-E. Weil a constaté, de son côté, que le temps de saignement peut être prolongé, non seulement dans les formes habituelles du purpura hémorragique, mais aussi dans certains purpuras chroniques des jeunes femmes, qui ne s'accompagnent pas de rareté des plaquettes, et même dans des cas d' « hémophilie sporadique ». Les premières sont peut-être des faits de « thrombasthénie », bien que la description de Glanzmann ne comporte pas l'allongement du temps de saignement. Les derniers constituent-ils vraiment des faits de passage avec l'hémophilie (M. Labbé et Laignel-Lavastine, P.-E. Weil, R. Klinger ?). C'est une question de délimitation nosographique. Il semble certain que, dans certains cas de purpuras chroniques absolument légitimes (obs. 38), les troubles de la coagulabilité peuvent apparaître, et ces poussées hémophiles peuvent rester absolument étrangères à l'apparition des symptômes hémorragiques.

Enfin J. Roskam a noté que le temps de saignement, chez un même malade, ne varie pas parallèlement au chiffre des plaquettes (obs. 38). La disparition des plaquettes, dans le choc peptonique du chien, ne s'accompagne que d'un trouble modéré du temps de

saignement (allongement de 2 minutes 42 secondes à 9 minutes 40 secondes, lorsque le chiffre des plaquettes tombe de 411.000 à 33.500). L'allongement n'apparaît, après injection de gélatine, que si le retard de la coagulation se surajoute à la rareté des plaquettes. De plus, Roskam a vu le temps de saignement allongé dans l'hémophilie hirudinée du chien, comme M. P.-E. Weil l'avait vu dans l'hémophilie sporadique chez l'homme. Morawitz va plus loin, et considère le temps de saignement comme un témoin aussi sûr de l'hémophilie que du purpura hémorragique. Ces conclusions sont manifestement erronées (obs. 38 et 40).

En tous cas, il existe au moins trois facteurs, qui semblent devoir intervenir dans le temps de saignement, en outre des plaquettes : d'une part, l'activité du suc de tissus et le tonus vaso-moteur, — d'autre part, l'état des endothéliums capillaires.

L'activité variable des sucs de tissus et l'état vaso-moteur expliquent peut-être la variabilité du temps de saignement sous les influences endocriniennes, telle que M. P.-E. Weil l'a mise en évidence : raccourcissement chez les myxœdémateux et les hypothyroïdiens, — léger allongement immédiatement avant la menstruation, avec diminution consécutive, — raccourcissement sous l'influence de l'hématoéthyoïdine. Le rôle de la vasomotricité paraît difficile à délimiter, car l'adrénaline, la pilocarpine modifient le volume de la goutte plutôt que le temps de saignement. Seule, l'émétine paraît amener un raccourcissement.

L'altération des endothéliums vasculaires intervient

dans le « signe du lacet » de Weill. Hesz lui donne même le nom d' « épreuve de résistance capillaire ». Sans doute Duke, puis E. Frank ont constaté, dans certains cas, que l'apparition d'un signe du lacet plus ou moins net, plus ou moins facile, était très directement en rapport avec le chiffre des plaquettes, les hémorragies ponctiformes apparaissant au-dessous de 75.000 plaquettes, les pétéchiies au-dessous de 30.000 (« chiffre-limite » pour Frank), les grandes ecchymoses au-dessous de 20.000. Mais nous avons vu combien le signe du lacet était inconstant : il manquait d'une façon constante dans notre observation 38, où le chiffre des plaquettes restait d'une manière permanente entre 10.000 et 20.000, dans l'observation 39, où il était de 40 à 45.000. Par contre, nous l'avons constaté chez des vieillards qui ne présentaient aucun stigmatte de syndrome hémorragique.

Comment, d'ailleurs, la rareté des plaquettes peut-elle amener les ecchymoses sous-cutanées, qu'elles apparaissent spontanément ou par le signe du lacet ? Doit-on admettre, avec Frank, l'hypothèse peu satisfaisante de la « paroi de plaquettes » ? La rareté des plaquettes provoque-t-elle des lésions des capillaires, une altération de leur tonicité, ou leur paralysie (Kleeblatt) ?

Dans son ensemble, le rôle des plaquettes dans la physiopathologie du purpura chronique peut être apprécié de plusieurs manières :

1° Pour certains auteurs, c'est un rôle accessoire : la lésion primitive est une « endothéliite parcellaire

hémorragique » (Nolf). C'est cette lésion vasculaire qui facilite les hémorragies. Mais, en même temps, l'endothélium enflammé met en liberté du thrombozyme, qui amène la thrombose des plaquettes à sa surface, puis leur raréfaction. Que la lésion s'accroît, et l'endothélium s'épuise ; le thrombozyme diminue, et les troubles de la coagulation apparaissent. Tous les intermédiaires peuvent ainsi relier le purpura chronique à l'hémophilie.

A vrai dire, ces grosses lésions endothéliales n'ont jamais été vues, ni dans l'hémophilie, ni dans le purpura chronique : elles n'appartiennent guère qu'aux syndromes hémorragiques de l'endocardite infectieuse à marche lente (Parkes-Weber). A. Natus, Ricker, Klinger, qui les ont reproduites expérimentalement, ont pu réaliser des suffusions périvasculaires, mais non le syndrome hématologique du purpura hémorragique.

2° Pour d'autres auteurs (P.-E. Weil, Morawitz, W. Schultz, O. Minkowski), les lésions vasculaires et les lésions sanguines sont dues sans doute à une cause commune, mais elles restent indépendantes les unes des autres. C'est ainsi que M. P.-E. Weil décrit la forme atténuée, souvent familiale, qui se voit surtout chez les jeunes filles, sous le nom de « dyscrasie endothélioplasmique chronique hémorragique ». Les stigmates hématologiques principaux en sont pour lui : la rareté habituelle ou intermittente des plaquettes, la faible rétraction, l'émiettement ou la redissolution du caillot, et l'allongement du temps de saignement. Ce dernier point différencie le type de

M. P.-E. Weil de celui de Glanzmann. Deux signes traduisent la participation des endothéliums vasculaires : le signe du lacet, et l'association fréquente de thromboses vasculaires (varices, phlébites). Il y a « insuffisance endothélio-vasculaire » (P.-E. Weil et M. Bloch). Un fait montre bien la bénignité et la stabilité de la lésion sanguine : c'est que les maladies infectieuses intercurrentes ne prennent pas le caractère hémorragique (Lenoble, Bensaude et Rivet, Glanzmann, P.-E. Weil). L'influence des infections antécédentes dans l'étiologie est généralement nulle (cf. cependant obs. 39). Par contre, l'intervention d'un trouble endocrinien, d'une anaphylaxie chronique alimentaire paraît parfois évidente. Des poussées hémorragiques peuvent même être provoquées par certains aliments, et elles peuvent s'accompagner de syndrome de Quincke (P.-E. Weil) ou de migraine (Widal, Abrami et Brissaud ; cf. aussi obs. 39). Nous avons constaté, d'ailleurs, dans un cas de maladie de Quincke, sans aucun symptôme purpurique ni hémorragique, un chiffre de plaquettes nettement inférieur à la normale (159.000, obs. 35).

Les phénomènes anaphylactiques, en pareil cas, peuvent mettre en action, eux aussi, à la fois le facteur vasculaire et le facteur sanguin dans la production des hémorragies ; mais ils n'agissent dans ce sens, semble-t-il, que sur un terrain préparé.

Certains auteurs de langue allemande, au contraire, ont étendu outre mesure le rôle de l'anaphylaxie, déjà entrevu par Osler, dans la pathogénie du purpura, et

Glanzmann en arrive à englober, sous le terme de « purpura anaphylactoïde », non seulement les éruptions hémorragiques qui peuvent se produire au cours d'accidents nettement anaphylactiques, comme la maladie sérique (Widmer), mais encore le purpura rhumatoïde, la plus grande partie des purpuras infectieux, et certains cas de purpura fulminans. La rareté transitoire des plaquettes, au cours du choc, serait une des causes des suffusions hémorragiques. Dans la conception de Glanzmann, le « purpura anaphylactoïde » s'opposerait au purpura hémorragique (*morbus Werlhofii*) et ces deux groupes engloberaient la presque totalité des formes cliniques du purpura.

Cette vaste schématisation a donné lieu à de nombreuses discussions, qui restent purement théoriques ou verbales.

3° Le trouble hématologique, dont la rareté des plaquettes représente le stigmate le plus saillant, est assurément une lésion essentielle au cours des purpuras hémorragiques. Lors même que des lésions vasculaires s'y adjoignent, le rôle de l'altération des plaquettes du sang reste primordial, et l'adjonction, au sang des malades, d'une émulsion de plaquettes normales dans l'eau physiologique suffit à faire reparaitre les caractères normaux de la coagulation, et en particulier la rétraction du caillot (Le Sourd et Pagniez, et obs. 41). Aussi les auteurs, qui ont cherché le plus récemment à élucider la pathogénie des purpuras hémorragiques, ont-ils surtout envisagé le mécanisme qui peut aboutir à la raréfaction des plaquettes.

**VII. Les plaquettes dans la pathogénie des purpuras hémorragiques.** — M. Hayem, MM. Bezançon et Labbé avaient depuis longtemps rapproché les formes graves de l'anémie pernicieuse, la leucémie aiguë et les purpuras hémorragiques. M. Aubertin avait établi qu'un véritable purpura hémorragique se retrouvait dans l'anémie aplastique. Ces faits s'opposaient, comme nous l'avons vu, à l'abondance habituelle des plaquettes dans la leucémie myéloïde et dans l'érythrémie.

Les nombreux travaux récents qui, à la suite de ceux de Wright, ont fait admettre, d'une manière à peu près générale, l'origine des plaquettes aux dépens des mégacaryocytes de la moelle osseuse, devaient trouver dans ces faits à la fois une confirmation et une application.

La disparition des plaquettes devenait facile à comprendre dans l'atrophie jaune de la moelle qui caractérise l'anémie aplastique, aussi bien que dans sa transformation lymphomateuse, qui est le fait de la leucémie aiguë, ou encore dans les myélomes, dans les chloromes, dans l'ostéosclérose (Minot), dans les métastases médullaires des cancers viscéraux (L. Dünner). Elle complétait, dans l'anémie aplastique, le tableau de la déchéance médullaire, de la « panmyélophtisie » (Frank), qui se traduisait à la fois par l'insuffisance de l'érythropoïèse, par la leucopénie et par la disparition des mégacaryocytes et de leurs dérivés.

Mais cette déchéance médullaire peut être dissociée dans certains cas. C'est ainsi que l'aplasie peut épargner les globules rouges : le syndrome hémorragique n'est alors associé qu'à la leucopénie (Türk) : c'est une « aleucie hémorragique » (Frank).

Ce syndrome aleucique peut être réalisé dans l'intoxication par le benzol, et cela, non seulement par l'expérimentation sur l'animal, mais aussi chez l'homme dans certains empoisonnements accidentels.

Plusieurs observations d'intoxication industrielle ont été rapportées, en particulier, par Santesson et par Selling. Peu après l'apparition du purpura hémorragique, qui s'accompagne toujours d'une diminution très marquée du nombre des plaquettes, le chiffre des leucocytes baisse rapidement, au point que les éléments blancs avaient complètement disparu du sang dans un cas de Santesson. Par contre, l'anémie ne se produit qu'à titre secondaire, si l'abondance des hémorragies la provoque. Elle peut manquer jusqu'à la phase terminale. La mort survient, en général, par stomalite ou angine gangréneuse, comme dans l'anémie aplastique spontanée.

Dans les formes légères de l'intoxication, le chiffre des globules rouges est normal, la leucopénie ne fait que s'ébaucher, mais le purpura hémorragique se déclenche encore.

Or Selling et Duke, précisant des expériences antérieures de MM. Langlois et Desbouis, ont étudié expérimentalement l'intoxication par le benzol. Par des injections quotidiennes de 1  $\text{cm}^3$  de benzol par kilo

d'animal, Selling obtenait, chez le lapin, dès les premières injections, des phénomènes d'hyperplasie des éléments de la moelle osseuse ; puis, rapidement, des altérations et une raréfaction des mégacaryocytes, et, à la neuvième injection, une atrophie complète de la moelle rouge. L'anémie, cependant, faisait encore presque complètement défaut, car les hémorragies manquaient. Au contraire, Duke a pu suivre, dans des conditions analogues, chez le chien et chez le lapin, la chute extrêmement précoce des plaquettes, puis l'apparition du purpura hémorragique au moment où leur nombre tombait au-dessous de 30.000 ; sa disparition, au contraire, toutes les fois que l'arrêt de l'expérience amenait une réascension des plaquettes. La leucopénie était toujours plus tardive que la diminution des plaquettes.

Si les syndromes hémorragiques, associés à la rareté des plaquettes, se retrouvent ainsi, toutes les fois que la moelle osseuse est atteinte par des lésions destructives, ne doit-on pas rattacher à un mécanisme analogue les purpuras hémorragiques proprement dits, qu'ils soient aigus ou chroniques ?

C'est l'hypothèse qu'a développée E. Frank.

Bien plus, tous les intermédiaires existent pour lui entre le purpura chronique et l'anémie aplastique. Dans l'un et l'autre cas, il y a insuffisance *constitutionnelle* du nombre ou de l'activité des mégacaryocytes. Tant que la fonction de ces derniers éléments seule est insuffisante, il y a seulement « *thrombopénie essentielle* ». Cette thrombopénie, comme le purpura

chronique de Bensaude et Rivet, peut être continue ou intermittente. Elle est intermittente s'il existe des périodes de latence, où le signe du lacet lui-même ne fait pas apparaître le purpura. Le chiffre des plaquettes, dans ce dernier cas, peut rester normal durant de longues périodes. S'il reste normal, même au cours des poussées hémorragiques, il ne s'agit plus de thrombopénie, mais de la thrombasthénie de Glanzmann, pour laquelle cet auteur admet, comme Frank, la pathogénie médullaire.

Mais si l'insuffisance médullaire s'aggrave, si elle touche les éléments primordiaux de la série rouge et de la série blanche, l'anémie aplastique, l'aleucie apparaissent : il y a alors « panmyélophtisie ». L'anémie aplastique se présente ainsi comme la plus haute expression, et comme la conclusion plus ou moins tardive, et souvent évitée, de la diathèse hémorragique.

L'anémie aplastique, syndrome de l'anérythropoïèse, devient, pour Frank, contrairement à l'enseignement de Hirschfeld et de Pappenheim, absolument distincte de l'anémie pernicieuse du type Biermer, qui reste liée à une destruction exagérée des globules, et où la thrombopénie n'est que « symptomatique ».

Pour appuyer sa conception, Frank rapporte de nombreux cas d'anémie aplastique, dans lesquels des antécédents hémorragiques existaient de longue date. Mais, à vrai dire, aucun de ces cas, recueillis dans la littérature, n'avait été étudié à son stade de diathèse hémorragique simple, et les observations de purpura chronique, que Frank rapporte sous le nom de

« thrombopénie essentielle », ne laissent prévoir en aucune manière une évolution possible vers l'anémie aplastique.

D'où viendrait, dans la thrombopénie essentielle, l'inhibition de la moelle osseuse ? Le champ est ouvert aux hypothèses.

L'intervention des sécrétions internes, que M. P.-E. Weil admet comme vraisemblable dans la pathogénie de la « dyscrasie endothélio-plasmatique », est également envisagée par Bauer et par R. Stahl pour la « thrombopénie essentielle ».

Le rôle du foie a été établi jadis par M. Apert dans un certain nombre de faits de purpura hémorragique, comme il l'a été par M. Grenet dans les purpuras aigus. Aucun fait nouveau n'est venu confirmer cette opinion. Nous ferons remarquer cependant qu'on peut observer, au cours du purpura chronique (obs. 38), des troubles de la coagulation passagers qui sont ceux de l'hémophilie, et dans lesquels l'intervention du foie paraît vraisemblable.

Pour Frank, la cause du purpura hémorragique est une action myélotoxique exercée par la rate.

Tout d'abord, il rappelle que la leucopénie et la thrombopénie associées se retrouvent dans toute une série d'affections hypertrophiantes de la rate : le Kala-azar indien, où la leucopénie est classique depuis Rogers, et où la rareté des plaquettes dans le sang et dans la rate a été signalée par Darling, — la fièvre typhoïde, où la leucopénie s'accompagne, comme nous l'avons vu, de rareté des plaquettes dans le sang, sur-

tout dans les formes hémorragiques, — la maladie de Hodgkin dans sa forme spléno-mésaraïque ; les splénomégalias syphilitiques, palustres, celles de la maladie de Gaucher, celles de la cirrhose de Hanot dans ses formes hypersplénomégamiques ; enfin et surtout celles de certains ictères hémolytiques et des anémies spléniques de Banti.

Puis il rapporte un certain nombre d'observations curieuses d'anémies aplastiques ou de purpuras hémorragiques, dont l'apparition semble liée à l'irradiation de la rate par les rayons X. Voici, par exemple, une observation personnelle de Frank.

Une femme de 39 ans, atteinte de leucémie myéloïde, et dont le sang contenait 287.500 leucocytes et de « très nombreuses » plaquettes, avait été soumise à l'irradiation de la rate par secteurs successifs. Après six mois de ce traitement, cette femme avait été considérablement améliorée, et son sang contenait 5 millions de globules rouges et 4.600 leucocytes. Mais on fit encore deux irradiations à dix-neuf jours d'intervalle. Une quinzaine de jours après la dernière séance apparaissait un syndrome de purpura hémorragique. Le chiffre des leucocytes tombait à 1.400, puis à 550. Le temps de saignement était prolongé ; le moindre choc provoquait des ecchymoses ; les plaquettes paraissaient absentes. Le syndrome hémorragique garda une allure des plus inquiétantes pendant cinq mois, avec des alternatives. Cependant, le chiffre des plaquettes était remonté rapidement entre 12.000 et 20.000. Vers le sixième mois, l'amélioration commença à se manifester, et, au bout de deux ans, la guérison paraissait complète. La leucémie myéloïde semblait même jugulée par ce traitement héroïque, car le chiffre des leucocytes était de 6.100, celui des plaquettes de 80.000, et les myélocytes faisaient entièrement défaut.

Des irradiations prolongées à faibles doses peuvent sans doute provoquer les mêmes accidents. C'est, du

moins, ce que laisse supposer l'histoire du radiologiste italien Tiraboschi, lequel, après 15 ans d'exercice de sa profession, mourut avec un syndrome d'anémie progressive et avec des hémorragies : à son autopsie, on trouva une moelle jaune, qui présentait les lésions de l'anémie aplastique. Dans cinq cas d'anémie splénique avec tendance à la leucopénie, dont deux accompagnés d'ictère hémolytique, E. Frank a obtenu, lors d'essais thérapeutiques d'irradiation de la rate, une baisse considérable du chiffre des leucocytes, sans modification du chiffre des plaquettes. Le chiffre des leucocytes remontait après l'arrêt du traitement (1).

Il y a plus : même chez des sujets sains, des irradiations modérées et localisées de la rate pourraient également, dans certains cas, amener une leucopénie (Schöps, V. Jaksch, E. Franck et surtout Gaviati chez l'animal). L'irradiation d'autres régions, si vascularisées qu'elles fussent, n'entraînerait pas les mêmes conséquences. Ces dernières expériences ne sont pas en accord, cependant, avec les constatations plus

---

(1) L'irradiation de la rate semble donc devoir être proscrite dans le traitement de ces affections. Les résultats favorables qu'elle a donnés à Richard Stephan et à Jurasz (de Francfort) ne semblent pas concerner, en réalité, des purpuras hémorragiques. D'ailleurs R. Stephan n'a pas vu d'action sur les plaquettes : la coagulation n'a été légèrement accélérée que pendant quelques heures, et le seul phénomène biologique net a été un accroissement considérable du pouvoir accélérateur du sérum sur la coagulation, attribué à une augmentation du thrombogène. M. P.-E. Weil n'a pas constaté, d'autre part, d'influence de l'irradiation de la rate sur le temps de saignement.

anciennes de Helber et Linser, de Wright et Kinnicut. Pour ces auteurs, la leucopénie liée à l'irradiation de la rate ne s'accompagne pas d'une diminution parallèle des plaquettes, du moins pendant les premières séances. Dans un cas de leucémie de Wright et Kinnicut, les leucocytes tombaient de 385.000 à 161.000 sous l'influence de l'irradiation, alors que les plaquettes ne descendaient que de 860.000 à 771.000.

Quoi qu'il en soit, E. Frank s'autorise de ces faits pour admettre que l'anémie aplastique peut être produite par intervention de la rate. L'action des rayons (Heineke) s'exercerait d'abord sur les lymphocytes, ce qui amènerait une hyperplasie et une multiplication vicariantes des cellules à noyau clair. Ces dernières secrèteraient des produits leucotoxiques, qui exerceraient une action inhibitrice sur les différents éléments de la moelle osseuse : les leucocytoblastes d'abord, puis les mégacaryocytes, et enfin les érythroblastes. Il s'agirait, en somme, moins d'une anémie aplastique, — puisque la série rouge est touchée tardivement, — que d'une « aleucie hémorragique splénogène ».

La théorie splénogène de la thrombopénie comportait, pour Frank, une conséquence thérapeutique importante : c'était l'indication de la splénectomie. Mais, sur ce point, il a été devancé par Kaznelson, qui avait eu l'occasion de rencontrer un cas de purpura chronique avec splénomégalie.

### Le cas initial de Kaznelson mérite d'être rapporté.

C'est celui d'une femme de 36 ans. Depuis sa première enfance, cette femme était sujette à des ecchymoses au moindre choc, et elle avait été atteinte déjà, dix ans auparavant, d'un purpura hémorragique très intense, qui avait cédé spontanément. Kaznelson l'observa à l'occasion d'une nouvelle poussée, très violente, de purpura, avec hémorragies cutanées et muqueuses, et, semble-t-il, hémorragie méningée. Pendant trois mois et demi, le syndrome persista. Le chiffre des plaquettes restait fixe, entre 300 et 600. L'irrétactilité du caillot était complète, et le temps de coagulation, normal. L'anémie était progressive, par suite d'hémorragies subintrantes, mais de type secondaire, avec diminution de la valeur globulaire et réaction myéloïde. La rate débordait largement le rebord costal. On décida une splénectomie.

La guérison fut immédiate et radicale. Les hémorragies ne se reproduisirent plus ; la rétractibilité du caillot reparut et les plaquettes passèrent du chiffre infime de quelques centaines avant l'opération à 600.000 le deuxième jour, pour retomber, après d'assez fortes oscillations, aux alentours de 100.000. La guérison clinique se maintient depuis trois ans, bien que le chiffre des plaquettes reste inférieur à la normale.

— Chez une femme de 22 ans, la « diathèse hémorragique » existait depuis 5 ans ; le chiffre des plaquettes était de 500 à 700. Il y avait une légère splénomégalie. Après la splénectomie, le chiffre des plaquettes atteignit, au bout de 2 heures, 8.800, et au bout de 3 jours, 246.000. Vers le 10<sup>e</sup> jour, le chiffre redescendit aux alentours de 20.000, et quelques hémorragies reparurent. Mais la malade resta, depuis 3 ans, très améliorée, et elle a pu reprendre son travail. Cependant le signe du lacet est faiblement positif, et le chiffre des plaquettes oscille entre 10.000 et 30.000.

— Un troisième cas, qui concerne une fillette de 11 ans, est moins favorable. La splénectomie a bien produit une ascension du chiffre des plaquettes de 600 à 267.000, le 3<sup>e</sup> jour. Mais la diathèse hémorragique n'a pas disparu. Le chiffre des plaquettes se maintient entre 5.000 et 33.000. Il est même descendu à 700 à l'occasion d'une grippe. Le caillot est peu rétractile, et les ecchymoses et les épistaxis se produisent encore par intermittences.

Les faits de Kaznelson ne sont pas restés isolés. D'autres sont rapportés par Mlle E. Beneke (th. de K. Schlüter), par Mlle Ehrenberg, par O. Minkowski, par Keismann, par Retzlaw, par Mühsam. Dans tous ces cas, il y aurait eu amélioration plus ou moins importante et plus ou moins durable au point de vue clinique. Mais l'ascension du chiffre des plaquettes paraît très variable. Si Mlle E. Beneke l'a vu passer de 66.000 à 1.800.000 en quelques jours, le malade de O. Minkowski, parti du chiffre de 14.000, n'a atteint celui de 100.000 que cinq jours après l'opération, pour redescendre entre 25.000 et 30.000 le mois suivant. Il est vrai que la rate de ce dernier n'était pas hypertrophiée, et que les suites opératoires avaient été compliquées par un abcès de la paroi et par une broncho-pneumonie.

L'ascension du chiffre des plaquettes après la splénectomie se verrait aussi, d'ailleurs, dans les anémies spléniques (v. Decastello, Moffit, E. Frank, Ottenberg et Rosenthal, Kaznelson). Expérimentalement, sur des lapins normaux, les résultats seraient contradictoires, mais semblent, en tous cas, moins nets (Aynaud, Port et Akiyama).

Comment expliquer l'action de la splénectomie ?

Frank invoque la suppression de l'action inhibitrice de la rate sur la moelle osseuse. Il rappelle les conceptions de Klemperer et de Hirschfeld, qui ont cherché à établir le rôle stimulant de la splénectomie sur la moelle osseuse (réaction normoblastique, poussée poly-

nucléaire, éosinophilie tardive, persistance prolongée des corps de Jolly).

Kaznelson et Mlle E. Beneke, au contraire, de même que Foa, Minot, croient que l'action nocive de la rate est une action « thrombolytique » ou « thrombocyto-lytique (1) », par excès de destruction des plaquettes.

Tout d'abord, l'activité normale de la moelle osseuse ne paraît pas suffisante à Kaznelson pour expliquer une surproduction de plaquettes, comme dans sa première observation. Après saignées répétées (Duke), après intoxication par la saponine (Bunting) les plaquettes, malgré la rapidité de leur reproduction, ne reprennent jamais si vite leur taux antérieur.

D'autre part, Kaznelson, puis Mlle Beneke ont trouvé, dans des cas de purpuras, la pulpe splénique, et non plus seulement les sinus, bourrée de plaquettes ; Kaznelson a retrouvé des mégacaryocytes, non seulement dans la rate, où ils semblent projetés par embolie, mais dans le sang circulant, sur ses frottis. De plus, dans deux cas de purpura hémorragique liés à des infections mortelles (septicémie puerpérale, lymphadénie tuberculeuse), il a vu de nombreux mégacaryocytes dans la moelle osseuse ; il en a vu, arrêtés dans les capillaires pulmonaires ; il a constaté, dans le foie, dans la moelle elle-même, une hyperplasie des tissus

---

(1) « Trombolytique » est mauvais, de même que « thrombopénie », car il n'y a ni absence, ni destruction des caillots ; « thrombocyto-lytique » n'est pas bon non plus, car les plaquettes ne sont pas des cellules.

réticulo-endothéliaux, au niveau desquels semblent s'accumuler les plaquettes.

Le fait est d'autant plus remarquable que, comme il était facile de le prévoir d'après l'examen du sang périphérique, les plaquettes sont particulièrement rares dans les capillaires viscéraux, tels que ceux du rein.

Ces différentes constatations, et en particulier les signes d'hypergénèse de la moelle osseuse (Trembur, Kaznelson), le grand nombre et l'activité des mégacaryocytes, amènent Kaznelson à concevoir le rôle de la rate, dans le purpura hémorragique, d'une manière toute spéciale. L'hyperplasie du tissu réticulaire de la rate entraîne une destruction exagérée, extra et intra cellulaire des plaquettes. Les mégacaryocytes entrent en hyperactivité et se multiplient, afin de pourvoir à cette dépense exagérée. Ils n'y suffisent pas toujours, et le chiffre des plaquettes peut alors diminuer, au point de permettre l'apparition d'un syndrome hémorragique.

En somme, pour Kaznelson, le purpura thrombolytique, loin de traduire une inhibition de la moelle osseuse, en provoquerait plutôt l'hyperactivité. Sur ce point, sa conception se rapproche de celle du « purpura myéloïde » de M. Lenoble. Mais, si la myélocytose existe parfois (Kaznelson, Glanzmann), la réaction normoblastique fait défaut. Le « purpura thrombolytique », ainsi compris, s'apparenterait plutôt aux anémies spléniques ou aux ictères hémolytiques qu'aux anémies aplastiques.

Et en effet Kaznelson retrouve des figures de « thrombocytole » dans la rate de malades atteints d'anémie splénique pure, d'ictère hémolytique acquis, et Keismann observe, au cours d'un purpura hémorragique, de petits signes d'ictère hémolytique (sub-ictère, gros foie, urobilinurie), qui disparaissent après la splénectomie, en même temps que s'atténue le syndrome hémorragique et que le chiffre des plaquettes remonte à la normale.

Sans nier la réalité, dans certains cas, du mécanisme d'insuffisance de la moelle osseuse invoqué par Franck dans la pathologie du purpura hémorragique (intoxication par le benzol ; aleucie ou anémie aplasique associées), Kaznelson pense que le processus thrombocytole doit intervenir bien plus fréquemment. Il retrouve, dans la littérature, la mention d'une splénomégalie au cours d'un grand nombre de purpuras chroniques, — et le processus de thrombocytophagie à l'examen anatomique de beaucoup de rates infectieuses, en particulier de la fièvre typhoïde.

Au cours de cette dernière maladie, l'abondance des plaquettes dans la rate, avait été signalée par Dominici, et les figures de macrophagie des plaquettes avaient été vues déjà par MM. Le Sourd et Pagniez et par Bernhardt.

L'importance variable du tissu réticulo-endothélial extrasplénique explique l'efficacité inégale de la splénectomie selon les cas. Son intervention vicariante serait la cause du succès médiocre obtenu dans la 3°

observation de Kaznelson, qui concernait son plus jeune sujet, âgé de 11 ans.

Les observations de Kaznelson sont suivies avec une précision et une minutie remarquables. Elles mettent en valeur, à tout le moins, deux faits très importants : au point de vue pratique, l'utilité de la splénectomie dans certains purpuras chroniques tenaces et anciens et, au point de vue physiologique, l'intensité parfois extraordinaire de la « crise hémotoblastique » consécutive à la splénectomie.

Ces différents travaux marquent un progrès indéniable dans l'étude des purpuras hémorragiques. Quel que soit l'avenir réservé à leurs hypothèses pathogéniques, E. Frank et Kaznelson ont mis en pleine lumière l'existence d'une pathologie des plaquettes et l'importance clinique des problèmes qui touchent à l'origine et aux fonctions de ces éléments. Grâce aux données acquises depuis J.-H. Wright sur la genèse des plaquettes, ils ont pu donner toute leur valeur aux constatations faites depuis longtemps dans les écoles de Hayem et de Duke. Personnellement, ils ont apporté, au sujet des relations de la rate avec les plaquettes, des faits sur lesquels il serait assurément prématuré de conclure, mais qui acquièrent, dans certains cas, la valeur de véritables expériences physiopathologiques.

Nous avons vu, d'ailleurs, que ces discussions mettent en cause le rôle des plaquettes, non seulement au cours des purpuras hémorragiques, mais encore au

cours des infections générales où les modifications de leurs chiffres sont quelquefois si importantes et où leur intervention dans l'immunité commence seulement à être étudiée par les physiologistes.

**VIII. — Les plaquettes dans le traitement des purpuras hémorragiques.** — L'action des plaquettes sur la coagulation du sang et sur la rétraction du caillot peut-elle être utilisée dans la thérapeutique des purpuras ?

Le moyen le plus simple d'apporter des plaquettes nouvelles est la transfusion du sang, dont Duke a montré les effets rapides, tant sur le syndrome hémorragique lui-même, que sur le chiffre des plaquettes et sur la rétractilité du caillot. E. Frank conseille également la transfusion dans les cas graves. Il utilise le sang hirudiné (0,01 cg d'hirudine pour 75  $\text{cm}^3$  de sang). Il ne semble pas y avoir avantage à n'injecter que le plasma riche en plaquettes.

Kocher et Fonio ont proposé d'utiliser les plaquettes de porc : le « coagulène », que Fonio a préparé, est un extrait de plaquettes, qui peut s'employer localement comme hémostatique, au cours de l'intervention chirurgicale au besoin (Brautigam), ou par voie buccale dans les hémorragies digestives (discuté par Klinger), ou en injection intraveineuse (20 cc de colution à 5 ou 10 %). Cette thérapeutique a été employée en France par M. Forgue, mais elle l'est surtout en Allemagne. Cependant, l'action du produit industriel, qui s'exercerait encore sur la coagulation (Prastalo), serait

nulle sur la rétraction du sang in vitro (Klinger, Glanzmann).

Il n'est pas prouvé, d'ailleurs, que les plaquettes isolées possèdent une supériorité réelle sur la sérothérapie (P.-E. Weil).

Les conceptions pathogéniques modernes justifient également les essais de thérapeutique par l'opothérapie médullaire (Lenoble) ou par le mésothorium (Minkowski), aussi bien que les anciens traitements par l'arsenic ou par la climatothérapie (mer ou altitude), dont il est légitime d'escompter l'action stimulante sur les organes hématopoïétiques.

---

## Etudes cliniques

---

I. — **Procédés de numération.** — Nous avons utilisé soit le procédé de MM. Achard et Aynaud, soit le procédé que nous avons décrit avec M. Pagniez.

*Technique.* — On verse 3 c.c. environ de liquide de Marcano au fond d'un verre à expérience de petites dimensions.

On fait une première piqûre, avec dilution du sang au mélangeur Potain, selon la technique habituelle pour la numération des globules rouges.

Aussitôt après la dilution du sang dans la pipette, on pratique, sur un autre doigt, une seconde piqûre, au vaccinostyle, un peu plus profonde, latéralement à l'ongle, non loin de son extrémité, et de préférence vers son bord cubital, afin de réduire au minimum la gêne consécutive. Il est bon, au moment de pratiquer cette piqûre, de placer le doigt au-dessus du verre qui contient la solution de Marcano. Immédiatement après la piqûre, sans pression préalable du doigt ou de l'ongle, l'extrémité du doigt est plongée dans la solution. C'est alors seulement, en général, que la petite hémorragie se produit. Si elle tarde, on peut, à ce moment, exercer une légère pression sur la base du doigt. On agite légèrement le verre dès que le saignement s'ébauche, de manière à assurer une diffusion rapide et uniforme du sang. Lorsque la coloration du liquide permet de penser qu'il contient environ 15.000 à 20.000 globules rouges par millimètre cube, c'est-à-dire au bout de quelques secondes, on retire le doigt, sur lequel on exerce un peu de compression. On brasse soigneusement et longuement à la pipette, et l'on fait une numération à l'hématimètre. Au bout de quelques minutes, on compte les globules rouges dans 5 à 10 rectangles du Malassez ; puis, au bout de 20 minutes, les plaquettes dans 10 à 20 rectangles. Un

plus grand nombre de rectangles doit être compté, si les chiffres obtenus présentent de trop grands écarts.

Il est, naturellement, très important que le doigt du patient, le verre à expérience et la chambre humide de l'hématimètre soient d'une propreté parfaite.

En établissant le rapport entre la moyenne des globules rouges et la moyenne des plaquettes par rectangle, on obtient un rapport  $\frac{R}{P}$  d'où il est facile de déduire, connaissant le chiffre des globules rouges par millimètre cube, le chiffre des plaquettes.

Dans quatre cas, nous avons pu faire, dans de bonnes conditions, la numération comparée après prélèvement simultané de sang à la veine et au doigt.

Voici les résultats obtenus :

|                                  | H.      | A.       | A.       | P.       |
|----------------------------------|---------|----------|----------|----------|
|                                  | 2 avril | 11 avril | 19 avril | 28 avril |
| Sang de la veine .....           | 230.000 | 371.000  | 248.000  | 245.000  |
| Sang du doigt .....              | 238.000 | 388.000  | 238.000  | 254.000  |
| Moyenne des différences : 10.000 |         |          |          |          |

**II. — Numérations de plaquettes chez les sujets normaux.** — Nous avons effectué des numérations chez 11 sujets, qui peuvent être considérés comme normaux. Chez 2 d'entre eux, les numérations ont été renouvelées à quelques jours de distance. Toutes ces numérations ont été faites, soit à jeun, soit quelques heures après un petit déjeuner composé de soupe maigre.

*Obs. I.* — Dou..., 4 ans, enfant assisté :

le 10 août : GR : 3.700.000. GB : 7.500. Pl. : 223.000

*Obs. II.* — Lam..., 24 ans, étudiant :

le 7 juin : GR : 4.280.000. GB : 7.000. Pl. : 211.000

le 14 juin : GR : 3.950.000. GB : 4.400. Pl. : 220.000

- Obs. III.* — Tho..., 24 ans, infirmier ; tens. art. 10 1/2-8 :  
le 27 août : GR : 4.820.000. GB : 7.000. Pl. : 238.000
- Obs. IV.* — Pré..., 28 ans, étudiant :  
le 13 mai : GR : 4.350.000. GB : 4.200. Pl. : 255.000  
le 18 mai : GR : 5.440.000. GB : 4.600. Pl. : 241.000
- Obs. V.* — Cal..., 33 ans, peintre en bâtiment : troubles émotionnels : éthylisme. Petits signes de sclérose pulmonaire :  
le 2 août : GR : 4.000.000. Pl. : 257.000
- Obs. VI.* — Birk..., 36 ans ; ancienne paraplégie spasmodique par fracture de la colonne vertébrale ; non grabataire :  
le 21 avril : GR : 3320.000. Pl. : 257.000
- Obs. VII.* — Ayr..., 40 ans ; hémip légie syphilitique datant de 4 ans ; non grabataire :  
le 9 avril : GR : 4.200.000. GB : 4.200. Pl : 234.000
- Obs. VIII.* — Noi..., 49 ans : rhumatisme chronique ankylosant d'origine gonococcique :  
le 26 avril : GR : 4.250.000. Pl. : 246.000
- Obs. IX.* — Pru..., 50 ans : ancienne hémip légie syphilitique ; tens. art. 15-10 :  
le 28 avril : GR : 3.840.000. GB : 5,300. Pl. : 250.000
- Obs. X.* — Fli..., 60 ans : ancienne paralysie infantile ; non grabataire ; oblitération de l'artère axillaire (examen du sang prélevé du côté sain ; tens. art. 20/10) :  
le 16 septembre : GR : 4.200.000. GB : 8.200. Pl. : 243.000

*Moyenne* : 238.600 ;

*Chiffres extrêmes* : 211.000 — 257.000.

L'influence de l'âge ne paraît guère appréciable.

### III. Numérations dans les états pathologiques :

#### a) CHIFFRES NORMAUX

- Obs. XII.* — An..., 45 ans : tabes ataxique, avec atrophie optique ; maladie de Hogdson ; tachyarythmie ; grabataire :  
le 19 avril : GR : 3.550.000. GB : 9.000. Pl : 243.000  
le 7 mai : GR : 4.450.000. GB : 5.000. Pl : 257.000
- Obs. XIII.* — Ceg..., 43 ans : éthylisme ; épistaxis à répétition ; Tens. ar. 18-11 1/2 :

le 10 juin : GR : 3.870.000. GB : 11.100 Pl. : 203.000

*Obs. XIV.* — Arb..., 70 ans : épistaxis à répétition par polypes muqueux des fosses nasales ; tens. art. 16-8 :

le 20 juin : GR : 3.200.000. GB : 16.200. Pl. : 233.000

Dans ces deux dernières observations, il faut noter que, malgré des « saignées répétées », le chiffre des plaquettes n'a pas subi de modifications.

*Obs. XV.* — Defl..., 70 ans : ictère chronique par rétention ; opération le 13 septembre (D<sup>r</sup> Métivet) : Cancer du pancréas : Cholecystentérostomie.

le 5 septembre : GR : 3.062.000. GB : 4.200. Pl. : 227.000.

*Obs. XVI.* — Lob..., : 11 ans : prurigo diathésique.

le 8 septembre : GR : 4.380.000. GB : 6.800. Pl. : 243.000

Form. leuc. : Neutro : 55,5 ; éosino : 7,3 ; baso : 0,9 ;  
grands mono : 2 ; moy. mono. : 8,1 ; lympho : 17,2 ;  
F. trans : 9.

On peut noter que l'éosinophilie, qui reste constante, à ce taux ou à un taux supérieur, depuis plusieurs mois, ne s'accompagne d'aucune modification du chiffre des plaquettes.

*Obs. XVII.* — Bern... (M.) : 26 ans : furonculose.

le 12 juillet : GR. : 4.040.000. GB. : 6.600. Pl. : 204.000.

*Obs. XVIII.* — Beau..., : 60 ans, grand diabétique (125 gr. de glucose par 24 heures).

le 5 juillet : GR : 4.500.000. GB. : 6.500. Pl. : 224.000

le 10 juillet : GR. : 4.360.000. GB : 6.700. Pl. : 239.000

*Obs. XIX.* — Lef..., (Aug.) : 60 ans : homme de peine, diabétique léger (2 gr. 75 de glucose par 24 heures).

le 13 septembre : GR : 3.400.000. GB : 8.500. Pl. : 223.000

## b) CHIFFRES FORTS

### 1° Leucémie myéloïde :

*Obs. XX.* . . Dek..., 32 ans. (malade examiné dans le service de M. le D<sup>r</sup> Bruhl, à l'hôpital Bichat, grâce à l'obligeance de M. le D<sup>r</sup> Baumgartner). Début clinique il y a 2 ans. Splénomégalie paraissant du volume d'une tête d'adulte. Pas d'hépatomégalie ni d'adénopathie. Aucun symptôme hémorragique. Petit mouvement fébrile récent lié à une pleurésie droite, ponctionnée il y a quelques jours (1 litre de liquide séro-fibrineux).

Une seule séance de radiothérapie splénique le 22 août.

Exam. du sang le 31 août : GR. 2.240.000. GB. : 640.000.

Pl. : 848.000.

Très nombreux myélocytes, en particulier éosinophiles, nombreuses plaquettes géantes, mais non déformées.

Temps de saignement : 5 min.

## 2° *Cancers* :

*Obs. XXI.* — Mme Gra..., 56 ans (fig. 1). (Malade examinée dans le service de M. le D<sup>r</sup> Desmarest, auquel nous adressons nos remerciements respectueux). Hématémèses à répétition, suspendues depuis une huitaine de jours ; douleurs gastriques persistantes ; méloëna occulte ; légère hypochlorhydrie ; B. W. négatif.

— le 17 juin : GR. : 1.672.000. GB. 4.800. Pl. : 438.000.

Form. leuc. : Neutro : 71 ; éosino 2 ; baso 2 ; grands mono. 6 ; moyens : 7 ; lympho : 5 ; f. trans. : 7.

— le 24 juin : GR. : 1.860.000. GB. 5.100. Pl. : 771.000.

Form. leuc. : neutro : 70 ; éosino : 7 ; baso : 1 ; grands mono. : 6 ; moyens : 3 ; lympho : 12 ; f. trans. : 1.

— le 15 juillet : amélioration des douleurs. Pas de signes radiologiques, sauf un point douloureux sur la petite courbure ; disparition du méloëna occulte.

GR. : 1.850.000 ; GB. 4.900 ; Pl. : 315.000.

Form. leuc. : neutro : 55 ; éosino : 7 ; baso : 1 ; grands mono : 7 ; moyens : 11 ; lympho : 16 ; f. trans. : 3.

— le 1<sup>er</sup> août : GR. : 2.200.000. GB. : 3.900. Pl. : 271.000.

— le 6 août : opération par M. le D<sup>r</sup> Desmarest : ulcération calleuse limitée de la petite courbure ; résection et suture (anesthésie au protoxyde d'azote). Pas d'hémorragie opératoire importante.

— le 8 août : bon état général ; température 38°5.

GR. : 1.945.000. GB. : 9.400. Pl. : 212.000.

— le 17 août : les suites opératoires ont été satisfaisantes ; apyrexie complète ; excellent état au point de vue gastrique ; pâleur stationnaire.

GR. : 2.310.000. GB. : 8.000. Pl. : 365.000.

Form. leuc. : neutro : 64 ; éosino : 1 ; baso : 3 ; grands mono : 6 ; moyens : 13 ; lympho : 10 ; f. trans. : 3.

- le 29 août : état stationnaire ; pas de mélaena occulte.  
GR. : 2.000.000. GB. : 3.800. Pl. : 415.000.
- le 9 septembre : pas de mélaena occulte.  
GR. : 2.340.000. GB. : 7.000. Pl. 227.000.  
Form. leuc. : neutro : 39 ; éosino : 3 ; baso : 3 ; grands  
mono : 8 ; moyens : 11 ; lympho : 12 ; f. trans. 4.—

Un certain nombre de faits sont intéressants dans cette observation :

1° La difficulté et la lenteur de la réparation globulaire, malgré l'absence d'hémorragie occulte, a coïncidé avec des crises hémotoblastiques intenses et prolongées. A cet égard, il est important de rapprocher la courbe de Mme Gra..., et celle de Vau... (fig. 2, obs. XXXVIII) : ce dernier malade, à 80 ans, et malgré un chiffre de plaquettes constant de 10.000 à 20.000, a fait une réparation globulaire de 1.400.000 à 3.700.000 en 6 semaines ;

2° L'augmentation des plaquettes, qui a atteint le chiffre de 771.000, ne s'est accompagnée d'aucun signe de réaction médullaire : ni hématie nucléée, ni myélocyte. Seule, l'éosinophilie semble s'être associée à cette poussée critique ;

3° La poussée leucocytaire, qui a accompagné les suites opératoires, a coïncidé avec une diminution relative du chiffre des plaquettes : elle a été suivie d'une réascension, suivant le type habituel dans les toxi-infections, bien que l'ascension thermique ait été très légère et n'ait duré que deux jours. Aucune hémorra-

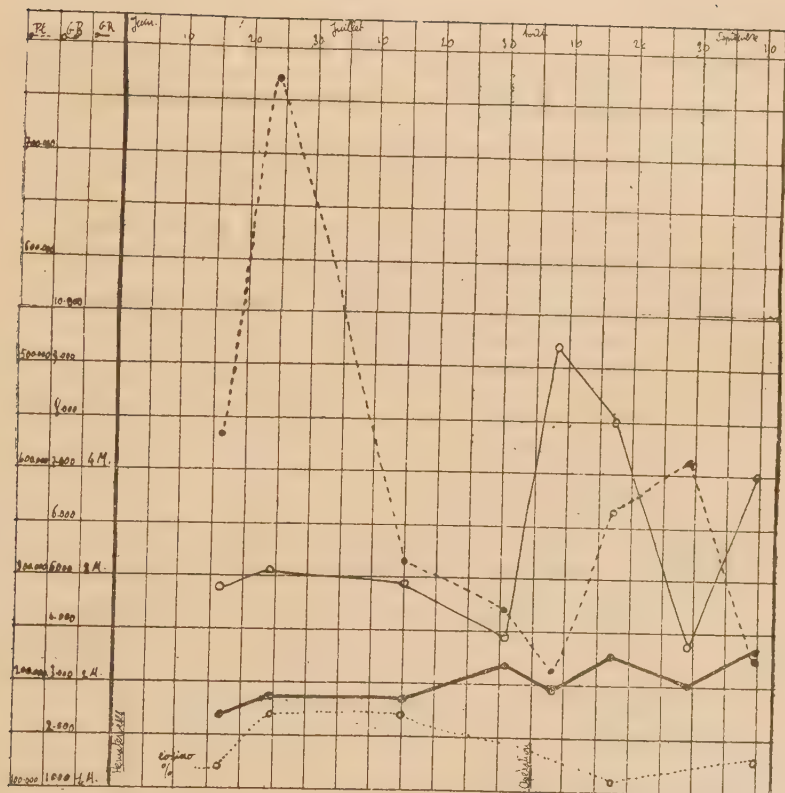


Fig. 1. — Obs. XXI. Mme Gra... Ulcère calleux de la petite courbure.

gie importante ne semblait expliquer cette crise nouvelle.

*Obs. XXII.* — Est..., 75 ans. (Service de M. le D<sup>r</sup> Desmarest). Ictère chronique par rétention ; aucun syndrome hémorragique. Décédé le 15 juillet ; à l'autopsie : cancer des voies biliaires.

le 5 juillet : GR. 4.160.000. Pl. : 553.000.

Ts. coag. : I. : 8 min. ; T. : 20 min. ; Ts saigt. : 2 min. 1/2.

*Obs. XXIII.* — Mme Calv..., 61 ans. (Service de M. le D<sup>r</sup> Desmarest). Tumeur mobile de l'hypochondre gauche ; aucun signe fonctionnel ; myocardite.

le 8 août : GR. : 3.750.000. GB. : 15.400. Pl. : 338.000.

Form. leuc. : neutro : 75 ; éosino : 1 ; baso : 1 ; grands mono. : 4 ; moyens : 9 ; lympho : 7 ; f. trans. : 3.

Opération le 9 août par M. le D<sup>r</sup> Desmarest : tumeur enkystée, d'aspect fibro-sarcomateux, de la région sous-diaphragmatique.

### 3° Infection suraiguë :

*Obs. XXIV.* — Cor..., 68 ans. Bronchopneumonie suraiguë avec pseudo-rhumatisme infectieux. Temp : 39°5. Mort deux jours après l'examen.

le 4 avril : GR. : 4.425.000. GB. : 24.900. Pl. : 446.000

(Procédé Achard et Aynaud).

### 4° Convalescences de maladies infectieuses ou d'intoxications :

*Obs. XXV.* — Pra..., 24 ans. Pneumonie et rechute d'encéphalite ; apyrexie depuis le 23 mars ; encore quelques secousses faciales et diaphragmatiques.

le 14 avril : GR. 4.800.000. Pl. : 304.000 (Achard  
et Aynaud)

le 15 avril : GR. : 4.200.000. Pl. : 276.000 (Achard  
et Aynaud)

*Obs. XXVI.* — Yv..., 22 ans. Syphilis secondaire ; érythème novar-

senical (a reçu, en 10 jours, 0,10 cgr. de cyanure et 1 gr. 50 de novar en 5 injections).

le 21 mai : (lendemain de l'apparition de l'érythème : Temp. à 38°.)

GR. : 4.280.000. GB. : 8.200. Pl. : 427.500.

le 27 mai : GR. : 4.280.000. GB. : 13.100. Pl. : 305.000

le 1<sup>er</sup> juin : GR. : 4.600.000. GB. : 7.200. Pl. : 235.000

le 21 juin : GR. : 4.520.000. GB. : 9.100. Pl. : 357.000

### 5° Parasites intestinaux :

Obs. XXVII. — Jil..., 68 ans. Pseudobulbaire. T. art. : 18-11 1/2.

Tœnia depuis plusieurs mois.

le 8 août : GR. : 3.710.000. GB. : 6.400. Pl. : 299.000.

Form. leuc. : neutro : 63 ; éosino : 1 ; grands mono : 5 ; moyens : 14 ; lympho : 10 ; f. trans. : 7.

### 6° Grands hypertendus :

Obs. XXVIII. — Trist..., 83 ans. Hypertension artérielle (T. 17 1/2-11 1/2). Hémorragies récentes (hémorroïdes, épitaxis, hémoptysies fibreuses).

le 30 mars : GR. : 3.500.000. GB. : 11.500. Pl. : 373.000.

(Achard et Aynaud).

Obs. XXIX. — Drou..., 72 ans. T. art. : 22-16 ; œdème pulmonaire chronique ; crises de dyspnée paroxytique ; éthylisme. Pas de saignée récente.

le 29 août : GR. : 4.380.000. GB. : 4.400. Pl. : 320.000.

### 7° Anémie chronique :

Obs. XXX. — Vout..., 77 ans. Dément, mais non grabataire. Pâleur et décoloration des muqueuses.

le 25 août : GR. : 2.500.000. GB. : 11.200. Pl. : 283.000.

(formes de grandes dimensions).

### 8° Epileptiques :

Obs. XXXI. — Lau..., 20 ans. Mal comitial datant de 2 ans ; crises mensuelles ou bi-mensuelles.

le 30 avril (sans gardenal). GR. : 4.800.000. GB. : 6.400.  
Pl. : 290.000.

le 5 août (gardenal). GR. : 4.000.000. GB. : 6.800.  
Pl. : 338.000.

le 16 août (accès de dépression). GR. : 4.720.000. GB 4.000.  
Pl. : 231.000.

Obs. XXXII. — Fé..., 34 ans. Mal comitial depuis 12 ans ;  
crises généralement mensuelles.

le 19 juin (sans gardenal) GR. : 4.010.000. GB. : 5.700  
Pl. : 334.000.

le 26 juin (gardenal) GR. : 4.060.000. GB. : 9.500  
Pl. : 304.000.

### c) CHIFFRES FAIBLES.

#### 1° *Infantilisme myxœdémateux* :

Obs. XXXIII. — Lef..., 56 ans. T. art. 13-7 1/2. Absence de développement génital ; nanisme ; épiphyses non soudées.

le 29 mars : GR. : 3.840.000. GB. : 5.000. Pl. 190.000  
(Achard et Aynaud),

#### 2° *Paralyse générale* :

Obs. XXXIV. — Sim..., 31 ans, état démentiel. Crises convulsives espacées ; troubles pupillaires ; dysarthrie ; lymphocytose du liquide céphalo-rachidien ; B W irréductible par le traitement dans le liquide céphalo-rachidien.

le 28 mai : GR. : 3.800.000. GB. : 7.300. Pl. : 178.000  
(Achard et Aynaud),

#### 3° *Maladie de Quincke* :

Obs. XXXV. — Tam..., 19 ans. Urticaire généralisé ; œdèmes circonscrits de la face et des mains ; céphalée ; arthralgies ; légère élévation thermique ; élimination de pigments, de sels biliaires et d'un peu d'albumine dans les urines.

le 17 juin : GR. : 3.740.000. GB. : 4.300. Pl. : 159.000.  
Form. leuc. : neutro : 75 ; éosino : 2 ; grands mono : 2 ;  
moyens : 11 ; lympho : 4 ; f. trans. : 6.

#### 4° *Diabétiques* :

Obs. XXXVI. — God..., 60 ans. Diabétique depuis 10 ans environ (38 gr. environ de glucose par 24 h. avec le régime ordinaire de l'hôpital) gangrène ayant nécessité l'amputation successive des deux membres inférieurs il y a trois ans.

le 28 juin : GR. : 4.010.000. GB. : 7.400. Pl. : 148.000.

Obs. XXXVII. — Duf..., 75 ans. Diabète intermittent, disparaissant par le régime pauvre en hydrates de carbone ; obèse ; emphysémateux (3 gr. de glucose seulement par 24 heures au moment de l'examen).

le 29 juillet : GR. : 2.840.000. G. B. : 5.900. Pl. : 168.000.

#### d) SYNDROMES HEMORRAGIQUES

Obs. XXXVIII. — *Purpura chronique larvé*. — Vau..., âgé de 80 ans, est un ancien mécanicien d'usine qui a travaillé jusqu'à l'âge de 79 ans et n'est hospitalisé à Bicêtre que depuis un an. Aucun antécédent pathologique. Pas de tendance aux hémorragies, ni dans sa famille, ni dans son propre passé, malgré plusieurs petits accidents de travail. Pas de maladie vénérienne ; deux filles et un fils bien portants.

Entré à l'infirmerie (Service de M. le Dr Pagniez), le 2 mai 1921, pour hyposystolie ; léger œdème des membres inférieurs, foie un peu gros et douloureux ; râles sous-crépitanants des deux bases ; urines normales. Léger souffle systolique mitral. Aucun accident de rhumatisme articulaire. Myosis à gauche, avec diminution du réflexe lumineux sans gros trouble de l'acuité visuelle. Pas d'autre stigmate de syphilis.

Genu valgum à droite ; dermatosclérose diffuse des jambes.

Tache ecchymotique de la face dorsale de la main gauche (2 francs) selon le type du purpura sénile ; teint pâle ; muqueuses peu colorées.

Traitement par un milligramme de digitaline en trois jours.

Crise urinaire, disparition des phénomènes d'hyposystolie.

Le 3 mai, ascension thermique à 38°4.

Dans la nuit du 3 au 4, hémorragie intestinale extrêmement abondante : sang rouge, s'écoulant par l'anus en flots liquides, mêlé de caillots, sans que le malade puisse le retenir. Forte anémie ; refroidissement des extrémités.

Traitement par le repos complet, la diète, la glace intus et extra, le réchauffement des extrémités, 4 gr. de chlorure de calcium, hémostyl sous-cutané.

Pas de nouvelle hémorragie les jours suivants ; aucun symptôme abdominal ; abdomen souple sans points douloureux ; appétit conservé ; toucher rectal négatif ; foie et rate normaux.

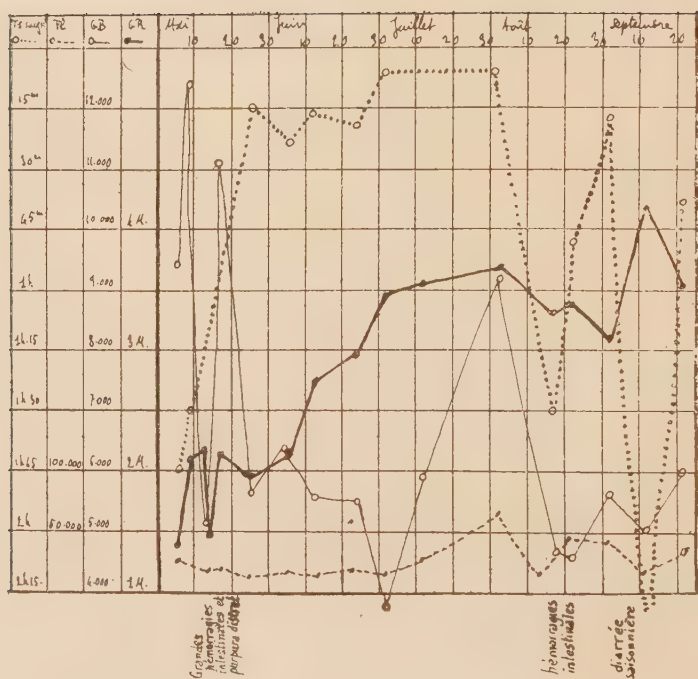


Fig. 2. — Obs. XXXVIII. Vau... Purpura chronique larvé.

Mais, du 4 au 6 mai, quelques petites taches ecchymotiques nouvelles apparaissent, en petit nombre : 2 sur le thorax, 3 sur l'avant-bras droit ; l'ecchymose de la face dorsale de la main gauche s'accroît. Le malade nous apprend que, depuis quelques mois, il présente de temps en temps des taches analogues et qu'il est sujet à des crises diarrhéiques, mais il n'avait jamais, jusqu'alors, remarqué de sang dans ses selles.

Le 6 mai : Coagulation totale (veine) 12 min. (sédimentation rapide en pluie). Caillot irrétractile à l'étuve à 37° en 24 heures.

T<sup>s</sup> de saigt : 1 h. 45, (décroissance des taches très lente, puis plus rapide).

GR. : 1.400.000. GB. : 9.400. Pl. : 27.700.

Form. leuc. : neutro : 50 ; éosino : 2 ; baso : 1 ; grands mono. : 15 ; moy. : 16 ; lympho : 9 ; f. trans. 7 ; ni myélocyte, ni hématie nucléée. Form. d'Arnetch : 6 à 2 noy., 18 à 3, 15 à 4, 11 à 5 et plus. Signe du lacet négatif.

Le 9 mai : Nouvelle ascension thermique à 38°4. Tens. art. 11 1/2-6. Pas de nouvelle hémorragie ni de nouvelle ecchymose.

Coag. tot. (veine) 6 min. (sédim. plus lente). Caillot irrétractile.

T<sup>s</sup> de saigt : 1 h. 30.

GR. : 2.100.000. GB. : 12.400 (numération des plaquettes rendue impossible par un accident).

Form. leuc. : neutro : 67 ; éosino : 1 ; baso : 1 ; grands mono. : 2 ; moy. : 5 ; lympho : 22 ; f. trans : 2.

Le 11 mai : GR. : 2.200.000.

Le 13 mai : Selles normales (Meyer négatif). Les taches ecchymotiques s'effacent ; cependant, pâleur accentuée ; T. art. : 11 1/2-6.

GR. : 1.420.000. GB. : 5.150. Pl. : 17.200.

Form. leuc. : neutro : 52,5 ; éosino : 0,5 ; baso : 1 ; grands mono. : 6 ; moy. : 10,5 ; lympho : 25,5 ; f. trans. : 4.

Le 17 mai : Amélioration des forces et du teint ; ecchymoses étendues au niveau des prises de sang à la veine :

GR. : 2.150.000. GB : 11.100. Pl. : 19.800.

Le 21 mai : Nouvelle ascension thermique à 38°3, sans aucune cause apparente.

Le 26 mai : Prurit ; aucun nouveau symptôme purpurique ni hémorragique Sang pris à la veine : sédimentation déjà très apparente en 5 min. ; culot de globules rouges à la moitié de la colonne sanguine en 22 min. ; coagulation totale en 37 min. Caillot plasmatique irrtractile.

T<sup>s</sup> de saignement : 15 min.

GR. : 1.936.000. GB. : 5.610. Pl. : 10.900 (Achard et Aynaud).

Form. leuc. : neutro : 49 ; éosino : 3 ; baso : 2 ; grands mono : 9 ; moyens : 20 ; lympho : 14 ; f. trans. 3 ; Form. d'Arneth, 1 métamyélocyte, 10 à 2 noyaux, 18 à 3, 17 à 4, 3 à 5.

Le 6 juin : Tens. art. 11 1/2-6.

T<sup>s</sup> de saignement : 24 min.

GR. : 2.140.000. GB. : 6.400. Pl. : 12.600

Form. leuc. : neutro : 42 ; éosino : 0,5 ; baso : 2,5 ; grands mono : 12 ; moy. 18 ; lympho : 21 ; f. trans. 3.

Le 13 juin : Sang pris à la veine : coag. 4 min.-9 min. Caillot faiblement plasmatique, irrtractile.

T<sup>s</sup> de saignement : 16 min.

GR. : 2.735.000. GB. : 5.580. Pl. : 10.800.

Form. leuc. : neutro : 43 ; éosino : 3 ; baso : 1 ; grands mono : 9 ; moyens : 13 ; lympho : 29 ; f. trans. 2.

Le 23 juin : Traitement arrhéнал (0,05 cgr. par jour).

Sang pris à la veine : coag. 8 min.-15 min. Caillot faiblement plasmatique, irrtractile.

T<sup>s</sup> de sédim. : (sang dilué de 1/10, citraté à 4 0/0 en tube de 5 m/m de diamètre intérieur : le culot de globules rouges occupe 1/2 de la colonne sanguine en 1 h. 1/4, 1/3 en 18 h.

T<sup>s</sup> de saignement : 20 minutes.

GR. : 2.975.000. GB. : 5.500 Pl. : 18.000.

Hémoglobine(Malassez) : 7,5 VG, : 0,84.

Form. leuc. : neutro : 53 ; éosino : 1,5 ; baso : 2 ; gds mono : 4,5 ; moy. : 16 ; lympho : 20 ; f. trans. 3.

Le 2 juillet : Médication ferrugineuse.

Temps de saignement prolongé, mais non mesuré.

- GR. : 3.480.000 GB. : 3.880. Pl. : 13.700.  
Form. leuc. : neutro 50 ; éosino 3 ; baso 5 ; gds mono 13 ; moy. 14 ; lympho 20 ; f. trans. 3.
- Le 12 juillet : Amélioration considérable depuis un mois. Vau... se lève, s'alimente normalement.  
T<sup>s</sup> de saignement : 6 minutes.  
GR. : 3.520.000 GB. : 5.900. Pl. : 28.900.
- Le 3 août : T<sup>s</sup> de saignement : 6 minutes.  
GR. : 3.700.000. GB. : 9.200 Pl. : 65.000.  
Form. leuc. : neutro 44 ; éosino 7 ; gds mono 11 ; moyens 26 ; lympho 8 ; f. trans. 4.
- Le 17 août : Aucun trouble apparent : T<sup>s</sup> de saignement 1 h. 30 (décroissance des taches très lente, puis plus rapide.).  
Sang du doigt : coag. 5 minutes ; caillot irrétractile.  
GR. : 3.300.000 GB. : 4.700. Pl. : 14.800.  
Hémoglobine (Malassez) : 9. VG. : environ 1,05.  
Form. leuc. : neutro 53 ; éosino 1 ; gds mono 10 ; moy. 13 ; lympho 12 ; f. trans. 7.  
Le soir même, nouvelle hémorragie intestinale (caillots non digérés ni putréfiés). Pas de tache purpurique.  
Repos complet ; diète ; lavements au coagulène Byla (2 cuillerées à café de coagulène dans 100 cc d'eau).
- Le 19 août, T. art. 14-7 1/2. Signe du lacet négatif.
- Le 22 août : Pas de nouvelle hémorragie ni d'ecchymose, reprise progressive de l'alimentation. Opothérapie médullaire (2 cachets Choay par jour).  
T<sup>s</sup> saigt : 48 minutes (mêmes caractères de la courbe).  
GR. : 3.420.000. GB. : 4.600. Pl. : 49.000.  
Form. leuc. : neutro 42 ; éosino 2 ; baso 2 ; gds mono 10 ; moy. 24 ; lympho 13 ; f. trans. 5.
- Le 2 septembre : Meyer négatif dans les selles.  
T<sup>s</sup> saigt : 22 min. (mêmes caractères de la courbe).  
GR. : 3.020.000. GB. 5.600 Pl. : 40.000.  
Form. leuc. : neutro 47 ; éosino 2 ; gds mono 17 ; moy. 16 ; lympho 23 ; f. trans. 6.
- Le 12 septembre : aucun trouble apparent. T. art. 10 1/2-6. Petite poussée récente de diarrée saisonnière.  
T<sup>s</sup> de saignement sup. à 2 h. 30, (arythmie extrêmement marquée du saignement ; allongement extrême constaté

sur 2 piqûres simultanées).

Sang du doigt : coag. : 10 min. ; caillot irrétractile.

GR. : 4.210.000. GB. : 5.000 Pl. : 19.700.

Form. leuc. : neutro 35 ; éosino 3 ; baso 1 ; gds mono 10 ; moy. 25 ; lympho 22 ; f. trans. 4.

Signe du lacet négatif.

Le 22 septembre : T<sup>s</sup> saignement 23 min. (décroissance très lente des taches, puis très rapide).

GR. : 3.510.000. GB. : 6.000. Pl. : 31600.

En résumé, un homme de 80 ans, hyposystolique, atteint de purpura sénile, fait brusquement une grande hémorragie, à point de départ vraisemblablement hémorroïdaire, qui réalise une anémie sérieuse et qui est suivie de l'apparition de quelques ecchymoses très discrètes. L'examen du sang montre les stigmates habituels du purpura hémorragique : irrétractilité du caillot, rareté des plaquettes (10.000 à 30.000), allongement du temps de saignement. Pendant plusieurs mois, aucun phénomène clinique ne se produit, et la réparation globulaire se fait avec rapidité. Cette période de latence clinique est marquée par un raccourcissement du temps de saignement ; mais le chiffre des plaquettes et l'irrtractilité du caillot ne se modifient pas. Le chiffre des plaquettes commence à remonter, lorsqu'une nouvelle prolongation du temps de saignement survient, permettant de prévoir une nouvelle hémorragie, qui se produit quelques heures après l'examen ; en même temps, le chiffre des plaquettes baisse de nouveau. Un nouvel allongement du temps de saignement, constaté 15 jours plus tard, s'accompagne également d'une raréfaction des plaquet-

tes, mais ne se manifeste par aucune hémorragie clinique. Pendant toute l'évolution, le signe du lacet fait défaut.

*Obs. XXXIX : Purpura chronique constitutionnel réveillé à l'occasion d'une syphilis secondaire. Coexistence de migraines. Action immédiate et renouvelée de la peptone en injections sous-cutanées.*

Julie L., : 26 ans. Domestique. Aucun antécédent familial particulier : famille de 10 enfants dont 5 morts en bas âge ; les 4 sœurs n'ont aucune tendance aux hémorragies ni aux ecchymoses ; elles n'ont pas d'enfant.

Personnellement, migraines fréquentes dans l'enfance et hémorragies nasales répétées. L'une des épistaxis a été très abondante et a duré plusieurs jours.

Réglée à 15 ans, irrégulièrement et peu abondamment.

A 24 ans, polyarthrite qui dure plusieurs mois. Pendant la convalescence, pleurésie gauche avec épanchement : pas de ponction évacuatrice, mais encore plusieurs mois d'hôpital.

Au début de 1920, à l'âge de 25 ans, à la suite de chagrins et d'émotions, apparition d'ecchymoses multiples disséminées sur tout le corps et remarquées à l'occasion d'une chute dans un escalier. Se présente à la consultation de St Louis le 6 Mai 1920, est admise dans le service de notre maître M. le Dr Hudelo, où nous avons l'occasion de l'observer avec notre collègue et ami Boutelier.

Deux ordres de symptômes :

1° un purpura à grandes ecchymoses, les taches survenant à la suite du moindre choc, de la moindre pression, ou même sans cause apparente ; des règles très abondantes et prolongées pendant une quinzaine de jours ; une érythrose faciale très marquée (symptôme sur lequel M. Jacquet avait attiré autrefois l'attention dans le purpura chronique).

2° des signes d'une syphilis secondaire, que la malade ignorait complètement : plaques muqueuses buccales, adénopathies, BW positif dans le sang.

Examen du sang (Dr Dumay) :

le 14 juin : coag. 10 min. GR. : 3.090.000. GB. 5.200.

Form. leuc. : neutro 48 ; éosino 3 ; gds et moyens mono 22 ;

lympho 21 ; f. trans. 1.

le 31 Juillet : coag. : 16 min. GR. 4.600.000. GB. 11.200.

Form. leuc. : neutro 42 ; éosino 2 ; gds et moy. mono 28 ;

lympho 24 ; f. trans. 4.

2 myélocytes. Résist. glob. : 36-30.

Dès les premières injections de cyanure, coliques et vomissements, puis diarrée dysentérique fortement hémorragique. Vaste ecchymose à chaque prise de sang ou à chaque injection intraveineuse.

Le novar est assez mal supporté également : accès de fièvre, bouffées de congestion de la face, très pénibles, et soulagées incomplètement par l'adrénaline. Cependant, 3 gr. 65 peuvent être administrés en injection intraveineuse du 24 Mai au 3 Août (dose maxima : 0.60 cg). Des essais de traitement très prudents par le bi-odure, puis par le bi-bromure, provoquent des accidents analogues à ceux qu'avait amenés le cyanure.

A la suite d'une nouvelle tentative de traitement mercuriel (2 injections de cyanure le 12 et le 13 août), élévation thermique à 38°4, puis grand syndrome hémorragique : hématoméses, mélena, ménorragies profuses, ecchymoses multiples dépassant la dimension d'une paume de main. Ni épitaxis, ni gingivorragie. Après plusieurs essais thérapeutiques infructueux (chlorure de calcium, sérothérapie intramusculaire) le pouls était à 130, la décoloration des muqueuses, extrême.

Une injection intramusculaire de 20 cc. de solution de peptone à 5 % dans l'eau physiologique provoque une douleur locale violente et persistante, mais l'arrêt des hémorragies. Ce résultat est maintenu par des injections hebdomadaires de 10 cc de la même solution (2 séries de 8 injections). La deuxième injection seule provoque une ascension thermique à 38°8. Pendant ce temps, un traitement mercuriel, par voie buccale, est institué, avec injections d'hectine. Le mercure ainsi administré provoque des selles glaireuses, mais pas d'hémorragies.

L'état général est assez amélioré actuellement pour que Julie L... ait pu reprendre une place de domestique depuis le mois de Décembre. Aucun nouvel accident syphilitique ne s'est produit, bien que le BW reste partiellement positif. Mais les règles sont toujours très abondantes et généralement bi-mensuelles. Des ecchymoses volumineuses apparaissent

encore fréquemment ; un hématome s'est même constitué au pli du coude à la suite d'une course pendant laquelle la malade avait dû porter un filet à provisions un peu lourd.

Le traitement de peptone est poursuivi dans le service de M. le Dr Sicard. Chaque injection suffit pour faire disparaître les ecchymoses pendant plusieurs semaines. En même temps, la malade a été surprise de constater que les migraines, dont elle se plaint depuis son enfance, ne se reproduisent pas pendant la période qui suit l'injection du peptone. Il en est de même des insomnies, dont elle souffre habituellement.

Le 26 août 1921, nous examinons de nouveau J. L..., L'état général est excellent. Le poids a augmenté. Il n'existe aucun signe cutané, ni muqueux ni nerveux ; aucun trouble viscéral, sauf un petit reliquat de l'ancienne pleurésie droite. Le foie et la rate sont normaux. Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine. T. art. 12-7 1/2. Pas de varices.

Examen du sang (à jeun) GR. 4.000.000. GB. 6.200. Pl. 44.600.

Ts de saignement : 8 min. Décroissance des taches d'abord rapide, puis plus lente.

Sang pris à la veine : coag. init. : 4 min., tot. 7 min. ; rétraction très faible en 5 h., stationn. en 20 h.

Signe du lacet négatif.

Nouvel examen le 2 septembre. (14 h.30) GR. 3.740.000 GB. 10.600. Pl. : 45.000.

Form. eluc. : neutro 71 ; éosino 1 ; baso 1 ; gds mono 2 ; moy. 11 ; lympho 12 ; f. trans. 2.

Ts saignement : 7 min. Signe du lacet négatif ; aucune ecchymose au niveau de la prise de sang du 26 Août.

*Obs. XL : Ménopause artificielle. Accidents néphritiques à répétition. Lupus de la face. Syndrome hémophile avec symptômes de purpura chronique.*

Amélie B..., âgée de 34 ans. Domestique. Pas d'antécédent familial intéressant. Pas de tendance hémorragique dans l'enfance. Réglée à 18 ans seulement, mais toujours très abondamment.

A 25 ans, hystérectomie pour annexite. Grosse hémorragie post-opératoire, traitée par le tamponnement. Depuis cette époque, bouffées de chaleur, impressions de défaillance, étourdissements.

Quelques mois plus tard, néphrite aiguë : grosse albuminurie,

dyspnée paroxystique. Guérison, en apparence complète, après quelques semaines de repos et de régime lacté.

Peu après, apparition d'un lupus de l'aile droite du nez, de la joue droite et de l'oreille gauche, traité avec succès par le salvarsan. Les injections ont été très difficiles, car le système veineux était très peu apparent, et chaque piqûre provoquait une assez forte ecchymose.

A 30 ans, récurrence du lupus de la face. Un nouveau traitement de novar est essayé par M. le Dr Hudelo, sans résultats.

Quelques mois après (mai 1919), ecchymoses généralisées atteignant même la face, provoquées par le moindre choc, par la moindre pression, mais se produisant aussi sans cause. Puis hémorragies nasales, gingivales, vagino-vulvaires, toutes abondantes et persistantes.

En même temps, la malade souffre de constipation et surtout de douleurs des membres inférieurs.

Ces phénomènes ont persisté pendant tout l'été. Au cours du mois de Juin, ils ont atteint leur maximum, et se sont accompagnés de subictère.

En Octobre, se sentant mieux, Amélie B... essaye de se remettre au travail. Mais les hémorragies reparaissent plus violentes. Elle est alors soignée par M. le Prof. Vidal, d'abord dans son service de l'hôpital Cochin, puis en traitement externe, enfin par M. le Dr Hudelo avec nos collègues Barthélémy et Rabut, à l'hôpital Saint-Louis. Les hémorragies s'atténuent peu à peu.

Nous avons eu l'occasion d'observer cette malade dans le service de notre maître, M. le Dr Hudelo, avec notre ami et collègue Boutelier, à partir de Février 1920. Amélie B... était traitée, pour son lupus, par des scarifications quadrillées. Son syndrome hémorragique se réduisait alors à quelques épistaxis, à quelques gingivorragies, et à des ecchymoses, qui apparaissaient de temps en temps sur les bras et sur les jambes. Un érysipèle, suivi d'une poussée de furonculose, en septembre, ne l'avait pas modifié. Une avulsion dentaire n'avait provoqué aucune hémorragie importante.

A partir du mois de Juillet 1920, Amélie B... a pu reprendre son travail.

Actuellement, elle n'a plus d'épistaxis. Mais les ecchymoses se produisent toujours au moindre heurt ou à la moindre

pression. Il en existe, constamment, sur le corps, plusieurs d'âges différents ; les gencives saignent encore facilement. L'examen viscéral et nerveux est négatif, mais la Tens. art. est de 13-11 1/2, et les urines contiennent un peu d'albumine. La malade est sujette depuis son enfance à de violentes migraines occipitales ou hémicraniennes, mais ces douleurs s'accroissent depuis quelque temps, surtout le matin. Pas d'autres signes de néphrite chronique.

Amélie B... souffre déjà de volumineuses varices.

*Examen du sang* le 5 sept. 1921. Coag. du sang pris au doigt : init. 8 min., mais incomplète en 1 h. 30 ; caillot un peu plasmatique, faiblement rétractile, en 20 heures, à la température du laboratoire.

T<sup>s</sup> de saignement : 4 min. 1/2.

GR. 3.532.000. GB. 7.200. Pl. : 158.000.

*Obs. XLI : Démence sénile. Tuberculose fibro-caséuse torpide. Cirrhose latente. Purpura sénile. Caillot irrtractile. Insuffisance quantitative et qualitative des plaquettes.*

*Pill...* 80 ans. Cachexie. Désorientation. Gâtisme. Abolition des réflexes des membres inférieurs ; pupilles myotiques, un peu irrégulières, réagissant mal à la lumière. Signes de sclérose pulmonaire bilatérale, prédominant au sommet droit. Artères dures. Arythmie. T. art. : 11-9. Pas de fièvre.

Brûlure récente accidentelle des pieds. Grandes ecchymoses du dos des mains.

*Ex. du sang* le 1er Août : GR. 3.430.000. GB. : 5.800. Pl. : 121.400.

Sang pris à la veine : coag. init. 8 min., tot. : 15 min. Caillot irrtractile dans les 2 tubes recueillis.

le 3 août : 1) : Sang pris à la veine : coag. tot. : 10 min. (2 tubes). irrtractilité complète en 20 h. dans l'un des tubes ; dans l'autre, très faible rétract. en 2 h. 1/2, stat. en 20 h. 2) : Sang recueilli dans des tubes contenant des émulsions de plaquettes normales dans l'eau salée à 9 0/00. (0 cmc, 3 d'émulsion de plaquettes pour 4 cc de sang environ) :

plaquettes de Lau... (obs. 31) : coag. tot. 3 min. Début d'exsud. sérum 20 min., rétract. modérée en 20 heures. Plaquettes de Fér... (osb. 32) : coag. tot. 4 min. rétract. déjà intense en 1 h.

le 11 Août : diarrée récente, sang très visqueux :

GR. 4.131.000 GB. : 11.400 Pl. : 123.000.

Sang pris à la veine : coag. : 10 min., rétract. nulle en 5 h. 30, médiocre en 20 h. L'émulsion, dans l'eau salée à 9 0/00, de plaquettes extraites du plasma citaté n'assure pas la rétraction du caillot obtenu en additionnant le plasma salé à 5 %, limpide, de Ant... (obs. 12), de 3 fois son volume d'eau distillée. La même quantité d'émulsion des plaquettes de Ant... provoque la rétraction dans les mêmes conditions :

- 1°) 15 gouttes d'émulsion de plaquettes de Pill... + 5 gouttes plasma salé, + 15 gouttes eau dist. = en 20 heures, filaments de fibrine disséminés, non organisés en caillot.
- 2°) 15 gouttes d'émulsion de plaquettes d'Ant... + 5 gouttes plasma salé, + 15 gouttes d'eau dist., = en 20 heures, caillot nettement rétracté.

L'émulsion de plaquettes de Pill... est un peu plus opaque, et semble donc un peu plus riche en plaquettes, que celle d'Ant... L'aspect des plaquettes et leur abondance semblent les mêmes, en chambre humide, dans les deux émulsions.

**Décès** le 20 Septembre. Autopsie : Tuberculose fibreuse pleuro-pulmonaire très étendue, avec petits foyers disséminés, les uns crétacés, les autres caséeux. Athérome de l'aorte thoraco-abdominale, avec grandes plaques calcifiées. Organes petits. Foie de 750 grammes, nettement cirrhotique, un peu graisseux dans son lobe gauche. Rate de 116 gr., contenant de nombreux infractus récents terminaux.

*Obs. XLII : Cirrhose de Lannec. Caillot irrétractile. Rareté des plaquettes.*

Louis Ber..., 30 ans. (Service de M. le Dr Lemierre à l'hôpital Andral). Pas d'antécédent hémorragique, ni dans la famille ni dans l'enfance. Depuis 3 ans, épistaxis et gingivorragies peu abondantes, mais presque journalières. En mars 1921, ictère, gros foie, grosse rate, un peu de circulation veineuse collatérale. En mai, ascite avec réaction lymphocytaire, atrophie du foie. BW négatif dans le sang ; Besredka négatif. Caillot constamment irrétractile (renseignements dus à l'obligeance de notre

collègue et ami Piédelièvre).

*Ex. du sang* le 9 Juin : GR. 210.000 GB. 5.600 Pl. 67.000.

Ts de saignement normal.

le 28 Juin : GR. 4.290.000 GB. 6.000 Pl. : 146.000.

Coag. : 6 min. ; caillot irrétractile.

*Obs. XLIII : Ecchymoses spontanées des membres inférieurs.*

*Temps de saignement allongé. Légers troubles de coagulation.*

Mlle Mau..., 32 ans, cuisinière. Hospitalisée pour annexite dans le service de M. le Dr Desmarest, accuse depuis quelques années des ecchymoses à répétition des membres inférieurs.

*Ex. du sang* le 12 sept., après le repas : GR. 4.230.000. GB. : 13.400. Pl. : 216.000.

le 14 sept., à jeun : GR. 3.860.000. GB. 7.200 Pl. 302.000.

Ts de saignement : 16 min. (décroissance des taches d'abord rapide puis très lente).

Coag. init. : 7 min. ; tot. : 20 à 25 min. ; rétract. du

- caillot forte à 37° en 2 h. ; caillot peu volumineux ; culot important d'hématies échappées au caillot (même particularité sur les 2 tubes prélevés).

Ces diverses observations de syndromes hémorragiques, permettent quelques remarques intéressantes :

1° Les *troubles de la rétraction du caillot* ont toujours été de pair avec des chiffres peu élevés de plaquettes. Mais, si l'irrtractilité est restée complète, chaque fois qu'elle a été recherchée, dans l'obs. 38, il y avait seulement rétraction incomplète dans l'obs. 39, où le chiffre des plaquettes ne dépassait pas 45.000, de même que dans l'obs. 40, où leur chiffre était de 158.000. Par contre, la rétractilité était faible ou nulle dans l'obs. 41, alors que le chiffre des plaquettes était cependant de 121.000 à 123.000. Elle était nulle dans l'obs. 42, avec un chiffre de plaquettes qui passait de 67.000 à 146.000.

Dans ces derniers cas, il y avait lésion du foie, et l'on pourrait se demander si une altération du fibrinogène ne pouvait pas être invoquée pour expliquer l'absence de rétraction.

Mais, dans l'obs. 41, une épreuve analogue à celle qu'a utilisée Glanzmann pour l'étude de sa « thrombasthénie familiale », nous a permis de mettre en évidence une altération qualificative des plaquettes. Il est possible que le caractère « thrombasthénique » ne soit pas toujours familial, et qu'il puisse être acquis, en particulier dans les états cachectiques ou séniles, où l'irrétectilité du caillot se rencontre assez fréquemment.

2° La *prolongation du temps de saignement* accompagne généralement la rareté des plaquettes ; il en est de même des hémorragies.

Les courbes comparatives de l'obs. 38, sont particulièrement instructives à cet égard. L'allongement considérable du temps de saignement (plus d'une heure et demie) a, à deux reprises différentes, coïncidé avec les poussées hémorragiques, et, chaque fois, le chiffre des plaquettes s'est trouvé faible. Mais, pendant plusieurs semaines, ce dernier chiffre est resté au même taux (de 10.000 à 20.000), qui, pour Duke et pour Frank, est nettement au-dessous du « chiffre-seuil » des hémorragies. Cependant les hémorragies et les ecchymoses ont fait défaut, et le temps de saignement s'était considérablement raccourci (15 à 20 min.), sans que le chiffre des plaquettes se fût modifié en aucune manière. C'est seulement au moment où le temps de sai-

gnement se rapprochait de la normale (6 min.), que le chiffre des plaquettes atteignait 28.900 puis 65.000. Après la seconde poussée hémorragique, la dissociation inverse s'est produite : le chiffre des plaquettes était déjà remonté à 49.000, et le temps de saignement était encore de 48 min., pour n'atteindre 18 min. que 10 jours plus tard.

Le temps de saignement — le fait paraît naturel — semble en relation plus immédiate avec les hémorragies que le chiffre des plaquettes. Lors de l'examen du 17 août, un allongement brusque du temps de saignement (de 6 min. à 1 h. 30) jointe à une chute relative, mais non extrême, du chiffre des plaquettes (de 65.000 à 14.800), permettait, sans aucun symptôme clinique, de prévoir une nouvelle poussée hémorragique ; or, le méloëna est survenu le soir même. Mais, le 12 septembre, un fait hématologique analogue s'est produit (allongement du temps de saignement de 18 min. à plus de 2 h. 1/2, chute des plaquettes de 40.600 à 19.600), et pourtant aucune hémorragie n'est survenue. M. M. Labbé a déjà insisté sur cette dissociation entre l'évolution des phénomènes hématologiques et celle des phénomènes cliniques. MM. Widal, Abrami et Brissaud rapportent plusieurs observations de dissociations analogues, les troubles cliniques s'améliorant sous l'influence de la peptone, alors que les caractères hématologiques s'aggravent.

Dans l'obs. 39, le temps de saignement n'est que de 8 min., et cependant le chiffre des plaquettes est à peine de 45.000. Dans d'autres observations, où le chif-

fre des plaquettes est moins bas (obs. 41, 42), le temps de saignement est normal, malgré l'irrétectilité du caillot.

D'autre part, dans l'obs. 42, où le temps de saignement était de 16 min., la rétraction du caillot était très intense et le chiffre des plaquettes normal ; par contre, le caillot, de faible volume, laissait échapper de nombreux globules rouges.

Le signe de Duke ne paraît donc pas être directement fonction de la rétraction du caillot. Peut-être le chiffre des plaquettes, en lui-même, est-il, ici, le plus important à considérer, car l'aptitude des éléments à constituer le thrombus hémostatique n'est pas forcément parallèle à leur activité dans la rétraction du caillot. Mais il est certain que d'autres éléments, — abondance du fibrinogène (obs. 43), viscosité, tonus vaso-moteur, activité du suc des tissus — doivent intervenir dans le temps de saignement.

Nous avons noté, à cet égard, que les plaquettes, du moins en plasma citraté, n'ont aucune action sur la viscosité du sang. A trois reprises différentes, nous avons mesuré comparativement, avec l'appareil de Hess, la viscosité du plasma citraté riche en plaquettes, et celle du plasma citraté clair. Il n'y avait aucune différence, que les plasmas étudiés eussent été, ou non, additionnés de globules rouges (obs. 6, 8 et 9).

Il est remarquable, en tout cas, que, dans l'obs. 38, un trouble de coagulation passager n'a prolongé en rien le temps de saignement :

9 mai : Ts coag. : 6 min., Ts saigt. : 1 h. 30

26 mai : Ts coag. : 37 min., Ts saigt. : 15 min.

13 juin : : Ts coag. : 9 min., Ts saigt. : 16 min.

De même, dans l'obs. 40, un trouble profond de coagulation, joint à un chiffre de plaquettes légèrement inférieur à la normale (158.000) et à une rétractilité incomplète, ne suffit pas à entraîner un allongement important du temps de saignement (4 min. 1/2). Ces faits infirment nettement les récentes assertions de P. Morawitz.

3° Nous n'avons pas eu la chance de rencontrer le signe du lacet chez nos malades : il ne saurait donc nous apparaître comme nécessairement lié à la rareté des plaquettes. Nous l'avons, d'autre part, constaté parfois, du moins sous la forme d'un piqueté hémorragique, chez des sujets qui ne présentaient, par ailleurs, aucune tendance au saignement. Il est vrai que nous n'avions pas pratiqué, chez ces derniers, de numération des plaquettes.

4° L'opothérapie médullaire ne paraît pas avoir eu grande action dans l'obs. 38 ; à deux reprises différentes, un fléchissement grave du temps de saignement est survenu peu de temps après le début du traitement, et le chiffre des plaquettes n'a pas paru nettement influencé.

Par contre, l'action de la peptone, dans l'obs. 39, est très remarquable, d'autant plus qu'elle s'est exercée en même temps sur les migraines.

#### IV. Variations des plaquettes

1) *Epreuves digestives.* — Nous avons pratiqué, avec M. le docteur Pagniez, des numérations en séries des leucocytes et des plaquettes, au cours de la digestion, chez 12 malades. Chez 4 d'entre eux, nous avons répété cet examen.

Les courbes obtenues sont souvent complexes et difficiles à interpréter. Les réactions individuelles sont variées ; elles-mêmes ne sont pas fixes, et la leucocytose digestive fait quelquefois défaut.

Néanmoins, deux faits apparaissent à l'examen de nos courbes :

a) La chute franche du chiffre des leucocytes, répondant vraisemblablement à une crise hémoclasique, s'accompagne d'une chute à peu près parallèle du chiffre des plaquettes ;

b) En dehors de cette circonstance, les variations des plaquettes sont absolument indépendantes des variations des leucocytes.

Voici quelques cas, où le fléchissement des leucocytes et des plaquettes semble évoluer de manière à peu près synchrone :

*Exp. I.* Yv... (obs. 26). Syphilis secondaire, érythème novarsenical (fig. 3).

le 21 Mai (lendemain de l'apparition de l'érythème).

11 h. 34 : GR : 4.280.000. GB : 8.200

(Poly. 4.700 ; mono., 3.500) 11 h. 37 : Pl. : 427.000

11 h. 57 : Ingestion de 200 cc. de lait d'un seul trait.

12 h. 16 : GB : 6.000

(Poly., 4.200 ; mono., 1.800)

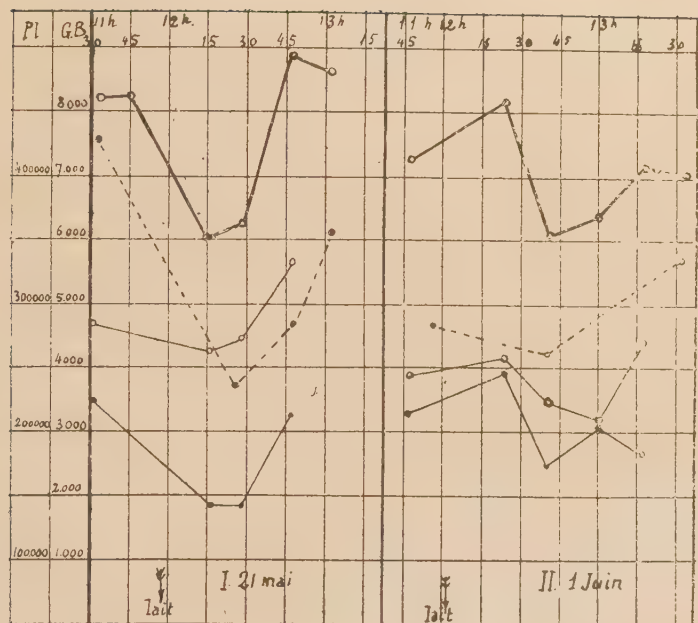


Fig. 3. — *Exp. I et II. Yv...*, Erythème novarsenical. Les courbes des globules blancs sont en trait plein ; le chiffre total des globules blancs est indiqué par un grand cercle, le chiffre des poly par un petit cercle ; le chiffre des mono, par un point. La courbe des plaquettes est une ligne interrompue.

- 12 h. 28 : GB : 6.300  
(Poly., 4.500 ; mono., 1.800) 12 h. 37 : Pl. : 237.000
- 12 h. 48 : GB : 8.900  
(Poly., 5.600 ; mono., 1.800) 13 h. 03 : Pl. : 285.000
- 13 h. 05 : GR : 4.380.000. GB : 8.600 Pl. : 353.000
- Exp. II.* — Id., le 1er juin (érythème complètement disparu depuis plusieurs jours).
- 11 h.48 : GR. : 4.600.000. GB : 7.200  
(Poly., 3.900 : mono., 3.300) 11 h. 55 : Pl. : 236.000
- 12 h. 04 : Ingestion de 200 cc. de lait d'un seul trait.
- 12 h. 24 : GB : 8.100  
(Poly., 4.200 ; mono., 3.900)
- 12 h 42 : GB : 6.000  
(Poly., 3.500 ; mono., 2.500) Pl. : 212.000
- 13 h. : GB : 6.400  
(Poly., 3.200 ; mono., 3.200)
- 13 h. 20 : GB : 7.100  
(Poly., 4.400 ; mono., 2.700)
- 13 h. 32 : GR : 4.900.000. GB : 7.000 Pl. : 285.000
- Exp. III.* — Fér... (obs. 32). Mal comitial (fig. 4).  
le 19 juin (sans gardénal) ; soubresauts musculaires, dès le début de l'examen, qui s'accroissent peu à peu jusqu'à la crise comitiale.
- 9 h. 58 : GR : 4.010.000. GB : 5.700  
(Poly., 2.600 ; mono., 3.100) Pl. : 333.700
- 10 h. 22 : Ingestion de 20 gr. de saccharose dans 200 gr. d'eau.
- 10 h. 43 : GB : 7.800  
(Poly., 3.800 ; mono., 4.000) Pl. : 299.000
- 11 h. : GB : 4.100  
(Poly., 2.300 ; mono., 1.800)
- 11 h. 18 : GR : 4.000.000. GB : 6.200 Pl. : 280.000
- 11 h. 34 : Crise d'épilepsie typique, avec cyanose et stertor.
- 11 h. 41 : Pl. : 249.000
- 11 h. 44 : GB : 14.300  
(Poly., 5.700 ; mono., 8.600)

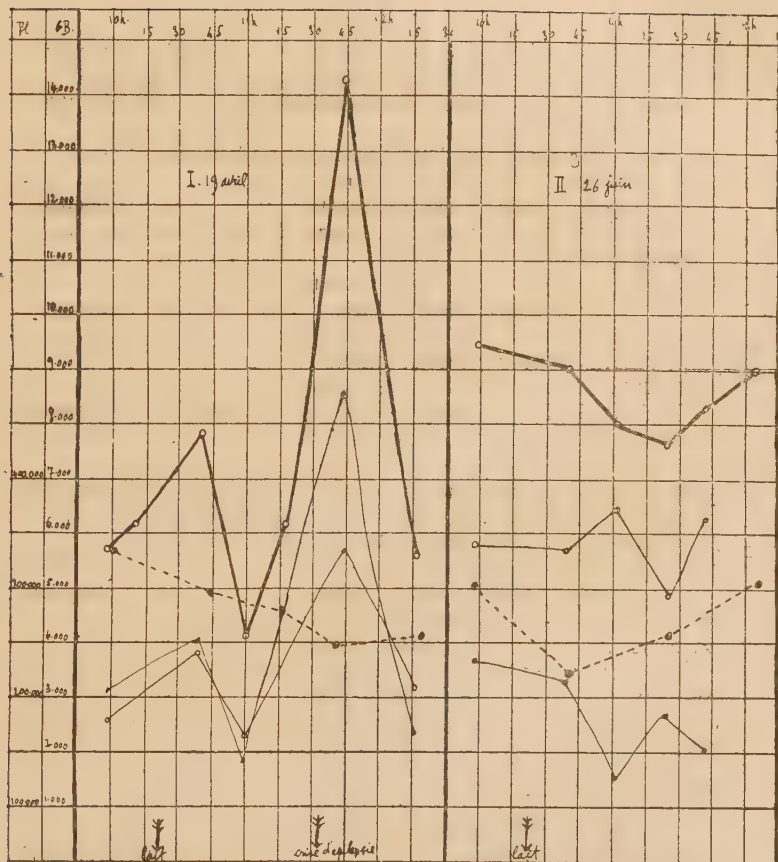


Fig. 4. — *Exp. III et IV. Fér...*, Mal comital. Même légende.

12 h. 18 : GB : 5.600  
(Poly., 3.200 ; mono., 2.400) Pl. : 254.000

La crise comitiale est venue ici troubler profondément la courbe leucocytaire : la courbe des plaquettes n'a pas été troublée dans le même sens.

~~Exp. IV.~~ Id., le 26 juin (0,10 cg. de gardénal depuis 4 jours).

9 h. 58 : GR : 4.060.000. GB : 9.500  
(Poly., 5.800 ; mono., 3.700) Pl. : 304.000

10 h. 22 à 10 h. 24 : Ingestion de 20 gr. de saccharose dans 200 gr. d'eau.

10 h. 42 : GB : 9.000  
(Poly., 5.700 ; mono., 3.300) ; 10 h. 50 : Pl. : 221.000

11 h. 02 : GB : 8.600  
(Poly., 6.500 ; mono., 1.500)

11 h. 23 : GB : 7.600  
(Poly., 4.900 ; mono., 2.700) ; 11 h. 26 : Pl. : 255.000

11 h. 43 : GB : 8.300  
(Poly., 6.300 ; mono., 2.000)

12 h. 05 : GR : 4.000.000. GB : 9.000 12 h. 10 : Pl. : 305.000

~~Exp. V.~~ Ber... (Marcel). Furunculose et lymphangite (obs. 17).  
le 12 juillet (n'a pris qu'une soupe à 7 h.).

15 h. 35 : GR : 4.040.000. GB : 6.600  
(Poly., 4.100 ; mono. 2.500) Pl. : 204.000

16 h. : Ingestion de 200 cc. de lait.

16 h. 12 : GB : 4.800  
(Poly., 3.100 ; mono., 1.700) ; 16 h. 17 : Pl. : 174.000

16 h. 27 : GB : 2.900  
(Poly., 2.200 ; mono., 700) ; 16 h. 43 : Pl. : 143.000

16 h. 48 : GB : 4.200  
(Poly., 3.000 ; mono., 1.200)

17 h. 12 : GB : 4.400  
(Poly., 2.900 ; mono., 1.500)

17 h. 22 : GR : 4.360.000 Pl : 241.000

Dans 4 épreuves, le chiffre est resté, à 20.000 près, sensiblement immuable, et cela quelles que soient les variations leucocytaires.

*Exp. VI. — Ant... (obs. 12). Tabès ataxique le 7 mai.*

11 h. 20 : GR : 4.450.000. GB : 5.000 Pl. : 257.000

11 h. 30 à 11 h. 50 : repas (un œuf, 50 gr. viande, 200 gr. pain,  
200 gr. pommes de terre, 2 verres eau rougie).

12 h. 08 : GB : 5.300

(Poly., 3.800 ; mono., 1.500)

13 h. 09 : GB : 5.300

(Poly., 3.700 ; mono., 1.600)

13 h. 40 : GB : 3.700

(Poly., 2.800 ; mono., 900)

14 h. 20 : GR : 3.400.000. GB 5.600 Pl. : 260.000

*Exp. VII. — Lam... (obs. 2). Normal. Le 7 juin.*

11 h. 20 : GR : 4.280.000. GB : 7.000

(Poly., 5.100 ; mono., 1.900) Pl. : 211.000

11 h. 38 à 11 h. 55 : repas (2 œufs, 100 gr. viande, 200 gr. pain,  
200 gr. pommes de terre, 2 verres eau rougie).

12 h. 20 : GB : 8.100

(Poly., 6.500 ; mono., 1.600)

12 h. 34 : GB : 5.600

(Poly., 4.200 ; mono., 1.400) ; 12 h. 50 : Pl. : 196.000

13 h. 20 : GB : 6.500

(Poly., 5.100 ; mono., 1.400)

14 h. : GB : 6.300

(Poly., 4.200 ; mono., 2.100)

14 h. 50 : GB : 7.600

(Poly., 5.300 ; mono., 2.300)

15 h. 30 : GB : 6.800

(Poly., 4.400 ; mono., 2.400)

15 h. 45 : GR : 3.270.000 Pl. : 215.000

*Exp. VIII. — Ta... (obs. 35). Maladie de Quincke. Le 17 juin.*

10 h. 50 à 11 h. : GR : 3.740.000. GB : 4.300

(Poly., 2.800 ; mono., 1.500) Pl. : 159.000

11 h. 14 : Ingestion de 200 cc. de lait.

11 h. 35 : GB : 3.900

(Poly., 2.100 ; mono., 1.800) ; 11 h. 45 : Pl. : 151.000

12 h. : GR : 4.320.000. GB : 4.200

(Poly., 2.700 ; mono., 1.500) ; 12 h. 20 : Pl. : 167.000

*Exp. IX. — God... (obs. 36). Diabète sucré. Le 28 juin.*

11 h. 50 à 12 h. 10 : GR : 4.010.000. GB : 8.600

|            |                                                                    |               |
|------------|--------------------------------------------------------------------|---------------|
|            | (Poly., 4.100 ; mono., 4.500)                                      | Pl. : 148.000 |
| 12 h. 20 : | Ingestion de 30 gr. de glucose dans 200 cc. d'eau d'un seul trait. |               |
| 12 h. 40 : | GB : 8.500                                                         |               |
|            | (Poly., 3.700 ; mono., 4.800) ; 12 h. 47 :                         | Pl. : 142.000 |
| 13 h. :    | GB : 6.400                                                         |               |
|            | (Poly., 3.500 ; mono., 2.900)                                      |               |
| 13 h. 20 : | GB : 7.600                                                         |               |
|            | Poly., 4.600 ; mono., 3.000) ; 13 h. 25 :                          | Pl. : 149.000 |

Dans deux expériences, au contraire, le chiffre des plaquettes subit d'assez fortes oscillations, et cela malgré une courbe leucocytaire qui, dans un cas, marque des variations insignifiantes (exp. 11) et, dans l'autre, une leucocytose digestive typique (exp. 10).

*Exp. X. — Lam... (obs. 2), normal. Le 14 juin (fig. 5).*

|                       |                                                                                               |               |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 11 h. 37 à 11 h. 50 : | GR : 3.950.000. GB : 4.400                                                                    |               |
|                       | (Poly., 2.900 ; mono., 1.500)                                                                 | Pl. : 230.000 |
| 11 h. 54 à 12 h. 13 : | repas (2 œufs, 100 gr. viande, 200 gr. pain, 200 gr. pommes de terre, 2 verres d'eau rougie). |               |
| 12 h. 20 :            | GB : 7.400                                                                                    |               |
|                       | (Poly., 6.400 ; mono., 1.000) ; 12 h. 28 :                                                    | Pl. : 161.000 |
| 12 h. 37 :            | GB : 6.100                                                                                    |               |
|                       | (Poly., 4.500 ; mono., 1.600)                                                                 |               |
| 12 h. 54 :            | GR : 3.850.000. 13 h. 17 :                                                                    | GB : 6.300    |
|                       | (Poly., 4.900 ; mono., 1.400)                                                                 | Pl. : 219.000 |
| 14 h. :               | GB : 6.400                                                                                    |               |
|                       | (Poly., 4.900 ; mono., 1.500)                                                                 |               |
| 14 h. 30 :            | GB : 4.700                                                                                    |               |
|                       | (Poly., 3.800 ; mono., 900) 14 h. 55 :                                                        | Pl. : 178.000 |

*Exp. XI. — Beau... (obs. 18). Diabète sucré. Le 5 juillet.*

|                       |                                                    |               |
|-----------------------|----------------------------------------------------|---------------|
| 11 h. 22 à 11 h. 35 : | GR : 4.500.000. GB : 6.500                         |               |
|                       | (Poly., 3.900 ; mono., 2.600)                      | Pl. : 224.000 |
| 11 h. 45 :            | Ingestion de 30 gr. de glucose dans 100 gr. d'eau. |               |
| 12 h. 10 :            | GB : 5.900                                         |               |
|                       | (Poly., 3.000 ; mono., 2.900)                      | Pl. : 345.000 |
| 12 h. 32 :            | GB : 6.500                                         |               |
|                       | (Poly., 4.100 ; mono., 2.400)                      | Pl. : 175.000 |

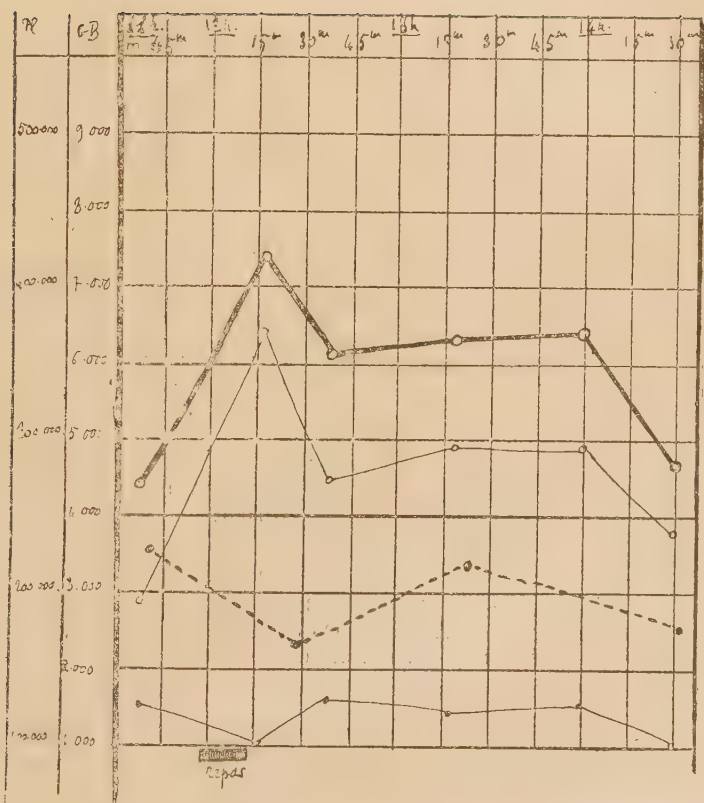


Fig. 5. — Exp. X. — Lam..., normal. Même légende.

12 h. 55 : GB : 5.500  
(Poly., 3.600 ; mono., 1.900) Pl. : 309.000  
13 h. 15 : GR : 5.000.000. GB : 6.200

D'autres fois, les plaquettes semblent marquer une diminution analogue à celle d'une crise hémoclasique, mais le chiffre des leucocytes reste stationnaire ; il est vrai que ce dernier chiffre, — comme celui des plaquettes d'ailleurs, — est faible.

*Exp. XII.* — Duf... (obs. 37). Léger diabète sucré. Le 29 juillet.  
11 h. 33 à 11 h. 52 : GR : 2.840.000. GB : 3.500  
(Poly., 2.400 ; mono., 1.100) Pl. : 168.000  
12 h. : Ingestion de 40 gr. de glucose dans 100 gr. d'eau.  
12 h. 23 : GB : 3.300  
(Poly., 2.600 ; mono., 700) ; 12 h. 34 : Pl. : 109.000  
12 h. 43 : GB : 3.500  
(Poly., 2.200 ; mono., 1.300)  
13 h. 10 : GB : 3.900  
(Poly., 2.800 ; mono., 1.100) Pl. : 141.000  
On peut en rapprocher le cas suivant, où les numérations de plaquettes ne sont pas en nombre suffisant.

*Exp. XIII.* — Pré... (obs. 4). Normal. Le 18 mai.  
11 h. 17 à 11 h. 33 : GR : 5.440.000. GB : 3.800  
(Poly., 2.100 ; mono., 1.700) Pl. : 241.000  
11 h. 40 à 11 h. 45 : Ingestion de 200 cc. de lait.  
12 h. : GB : 4.800  
(Poly., 3.100 ; mono., 1.700)  
12 h. 13 : GB : 4.400  
(Poly., 2.600 ; mono., 1.800) 12 h. 23 : Pl. : 166.000  
12 h. 25 : GR : 4.090.000. 12 h. 50 : GB : 4.800  
(Poly., 2.200 ; mono., 2.600)

Inversement, le chiffre des plaquettes peut subir un mouvement ascensionnel :

*Exp. XIV.* — Beau... (obs. 18). Diabète sucré. Le 10 juillet.  
10 h. à 10 h. 10 : GR : 4.360.000. GB : 6.700  
(Poly., 5.100 ; mono., 1.600) Pl. : 239.000

10 h. 20 : Ingestion de 30 gr. de glucose dans 200 cc. d'eau.  
 10 h. 45 : GB : 6.200  
 (Poly., 4.000 ; mono., 2.200) 10 h. 50 : Pl. : 273.000  
 11 h. 14 : GB : 7.700  
 (Poly., 4.700 ; mono., 3.000) 11 h. 20 : Pl. : 356.000  
 11 h. 40 : GB : 6.500  
 (Poly., 4.900 ; mono., 1.600) Pl. : 346.000  
 12 h. 05 : GR : 5.020.000 Pl. : 329.000  
 On peut, de cette dernière expérience, en rapprocher deux autres,  
 où les numérations de plaquettes ne sont pas assez nom-  
 breuses.

*Exp. XV.* — Birk... (obs. 6). Paraplégie traumatique ; non gra-  
 bataire, le 21 avril.  
 12 h. : Fin du repas.  
 14 h. 40 : Pl. : 257.000  
 15 h. : Ingestion d'une orange.  
 15 h. 40 : Pl. : 293.000.

*Exp. XVI.* — Lau... (obs. 31). Mal comitial, le 30 avril.  
 11 h. 25 : GR : 4.800.000. GB : 6.000  
 (Poly., 3.600 ; mono., 2.400) 11 h. 50 : Pl. : 290.000  
 12 h. à 12 h. 35 : repas (2 œufs, 100 gr. viande, 200 gr. pommes de  
 terre, 200 gr. pain, 2 verres eau rougie).  
 12 h. 50 : GB : 6.300  
 (Poly., 3.300 ; mono., 3.000)  
 13 h. 15 : GB : 6.200  
 (Poly., 3.200 ; mono., 3.000)  
 13 h. 55 : GB : 5.200  
 (Poly., 3.000 ; mono., 2.200)  
 14 h. 30 : GB : 7.800  
 (Poly., 4.200 ; mono., 3.600)  
 14 h. 45 : GR : 4.570.000. GB : 7.000 Pl. : 317.000  
 15 h 25 : GB : 5.500.

2) *Injections intraveineuses.* Chez Yv... (obs. 26),  
 nous avons pu suivre l'influence d'injections intra-  
 veineuses (cyanure, novarsenobenzol).

*Exp. XVII.* — Le 27 mai.

|                       |                                                       |                          |
|-----------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------|
| 10 h. 30 :            | Injection de 0 gr. 015 de cyanure de mercure.         |                          |
| 11 h. 33 à 11 h. 50 : | GR : 4.280.000. GB : 13.100                           |                          |
|                       | (Poly., 6.900 ; mono., 6.200)                         | Pl. : 305.000            |
| 11 h. 52 à 11 h. 59 : | Ingestion de 200 cc. de lait par gorgées<br>espacées. |                          |
| 12 h. 15 :            | GB : 7.900                                            |                          |
|                       | (Poly., 5.300 ; mono., 2.600)                         |                          |
| 12 h. 30 :            | GB : 5.600                                            |                          |
|                       | (Poly., 3.300 ; mono., 2.300) ;                       | 12 h. 35 : Pl. : 306.000 |
| 13 h. 10 :            | GB : 7.100                                            |                          |
|                       | (Poly., 4.600 ; mono., 2.500) ;                       | 13 h. 20 : Pl. : 354.000 |

*Exp. XVIII.* — Id... le 21 juin.

|                       |                                 |               |
|-----------------------|---------------------------------|---------------|
| 11 h. 30 à 12 h. 10 : | GR : 4.520.000. GB : 9.100      |               |
|                       | (Poly., 6.300 ; mono., 2.800)   | Pl. : 257.000 |
| 12 h. 24 :            | Injection de 0,75 cg. de novar. |               |
| 12 h. 29 :            | GB : 6.700                      |               |
|                       | (Poly., 4.200 ; mono., 2.500)   | Pl. : 247.000 |
| 12 h. 39 :            | GB : 9.100                      |               |
|                       | (Poly., 6.100 ; mono., 3.000)   | Pl. : 217.000 |
| 13 h. 12 :            | GB : 6.400                      |               |
|                       | (Poly., 3.600 ; mono., 2.800)   | Pl. : 315.000 |
| 14 h. 20 :            | GB : 6.100                      |               |
|                       | (Poly., 3.300 ; mono., 2.800)   |               |

Le fait remarquable, dans ces deux cas, est la discordance profonde de la courbe des leucocytes et celle des plaquettes.

3) *Crise comitale.* — Dans l'expérience 3, fig. 4, nous avons pu suivre l'évolution des leucocytes et des plaquettes immédiatement avant et immédiatement après une crise comitale.

Avant la crise, l'ingestion de 30 gr. de glucose avait provoqué une ascension, puis une chute leucocytaire, avec baisse progressive du chiffre des plaquettes. Mais les soubresauts musculaires, qui annonçaient la crise,

existaient avant l'ingestion de glucose, et on ne peut établir de relation légitime entre la crise hémoclasique ébauchée et le paroxysme convulsif.

Aussitôt après la phase clonique, alors que le malade n'était pas encore entièrement revenu à lui, une leucocytose considérable (14.300) à prédominance de mononucléose (8.600) se manifestait. Le mouvement descendant des plaquettes, au contraire, ne se trouvait nullement modifié, et la courbe se continuait de manière régulière.

Il est vraisemblable que la poussée leucocytaire était due aux phénomènes asphyxiques qui résultaient de la crise, et qui étaient alors très nets chez ce malade. MM. Le Sourd et Pagniez, Modica (1) ont signalé ces leucocytoses de l'asphyxie aiguë. Il est intéressant de constater que ces leucocytoses n'ont pas plus d'influence que la leucocytose digestive, sur la courbe des plaquettes.

4) *Modifications de la tension artérielle.* — Nous avons fait quelques numérations en séries chez un sujet dont la tension artérielle était particulièrement instable.

*Exp. XIX.* — Lau... (obs. 31). Mal comitial traité par le gardenal depuis 10 jours.

---

(1) Le Sourd (L.) et Pagniez (Ph.) : Augmentation brusque du nombre des leucocytes dans l'asphyxie aiguë. *Ctes Rend. Soc. Biol.* : 12 décembre 1908, p. 602.

Modica (O) : Studi sull'asfissia. *Archivio di farmacologia sperimentale* 1909, p. 110 à 137.

le 5 août, 8 h., ingestion d'une tasse de chocolat à l'eau et d'un morceau de pain.

11 h. 10 : T. art. : 12 3/4-10. GR : 4.000.000      Pl. : 338.000

11 h. 20 à 11 h. 45 : Déjeuner.

14 h. 10 : T. art. : 9 1/2-8. GR : 4.000.000. GB : 6.800. Pl. : 274.000

14 h. 35 : absorption d'une tasse de café fort.

15 h. : T. art. : 12 1/2-10. GR : 3.700.000. GB : 7.300. Pl. : 217.000

le 16 août (aucun accident comitial depuis 1 mois ; gardenal depuis 20 jours) ; à jeun.

9 h. 40 à 10 h. : T. art. : 12-9. GR : 4.720.000.

GB : 4.000. Pl. : 231.000

10 h. 27 : Ingestion d'une tasse de café ; quelques minutes plus tard, céphalée, tendance syncopale, refroidissement et syncope locale des extrémités.

10 h. 37 : T. art. : 12 3/4-10 1/2. GR : 4.480.000

GB : 5.400. Pl. : 153.000

Il est difficile d'établir nettement une relation entre la courbe de la tension artérielle et celle des plaquettes, car il est impossible d'éliminer les autres facteurs qui peuvent intervenir dans de telles expériences.

Nous avons fait également des numérations comparatives dans l'obs. 10, du côté de l'oblitération artérielle, et du côté où la circulation était conservée.

*Exp. XX.* — Flin... (obs. 10). Oblitération de l'artère axillaire droite, le 16 septembre.

A droite. — Oscill. non percept. au Pachou ; pas de phén. de nécrose, mais refroidissement.

T<sup>s</sup> de saigt. : 2 min. ; GR : 4.393.000

GB : 18.200. Pl. : 282.000

A gauche. — T. art. : 20-10.

T<sup>s</sup> de saigt. : 4 min. ; GR : 4.200.000

GB : 8.200. Pl. : 243.000

**V. Agglutinabilité des plaquettes.** — Le rôle, que les travaux récents tendent à accorder à l'agglutina-

tion des plaquettes dans les phénomènes de choc et d'immunité auraient pu rendre intéressante l'étude clinique de leur taux d'agglutinabilité en présence d'humeurs organiques ou de solutions colloïdales.

A onze reprises différentes, nous avons essayé, en faisant varier les conditions d'expérience, l'agglutinabilité des plaquettes humaines en présence de la peptone. Quels que fussent l'anticoagulant employé (oxalate ou citrate), le taux de cet anticoagulant, la concentration saline, la dilution du plasma, l'origine de la peptone, enfin les conditions de température (température du laboratoire ou étuve à 35°), aucune différence nette d'agglutinabilité n'a pu être observée en rapport avec le taux de peptone (0.5 à 10%). (obs. 12, 11 et 19 Avril — obs. 25, 15 et 16 Avril — obs. 6, 21 Avril — obs. 8, 26 Avril — obs. 9, 28 Avril — obs. 32, 25 et 30 Juin, 1 et 7 Juillet).

Les altérations des plaquettes apparaissaient très vite (10 à 15 minutes au plus), dès que les conditions de milieu s'éloignaient des conditions optima, ou en présence de quantités, même faibles, de peptone. Mais l'agglutination ne s'observait, en présence de peptone, que dans les cas où elle existait aussi dans la solution citratée ou oxalatée, du fait de conditions défectueuses dans la saignée. Le seul fait, vraiment net et constant, que l'adjonction de peptone nous a permis de constater, c'est, en solutions de concentration moléculaire et de dilution sanguine rigoureusement identiques, une sédimentation d'autant plus rapide que le taux de peptone est plus élevé. Ce fait nous a paru généralement en

relation avec la mise en piles des hématies. M. Aynaud avait déjà remarqué que l'agglutination des plaquettes, en présence de peptone, si nette avec le plasma de chien, faisait défaut avec le plasma de cheval, de lapin, de porc, de chat. Les plaquettes de l'homme réagissent à cet égard comme celles de ces derniers animaux (Aynaud).

Nos essais n'ont pas été plus heureux avec le sérum antidiphthérique, avec le sérum humain hétérogène, avec le sérum frais de cobaye, chauffé ou non chauffé. Les altérations des plaquettes pouvaient être facilement réalisées, mais non leur agglutination. Celle-ci apparaissait plus nettement en plasma au sulfate de magnésie en présence de sérum, mais il s'agissait alors d'un début de coagulation, dont on pouvait suivre ensuite les différents stades sous l'objectif. (Ant., 10 Août, Foss., 18 Août).

---

## Conclusions

---

La première étape de l'étude clinique des plaquettes est leur *numération*. Cette numération peut se faire par un procédé très simple, qui permet les examens en série. Ce procédé donne des garanties d'exactitude suffisantes et des résultats concordants.

Le chiffre normal des plaquettes varie dans des limites assez restreintes, — beaucoup plus restreintes, semble-t-il, que le chiffre normal des leucocytes — : 210.000 à 260.000 (numérations à jeun).

Les chiffres plus forts s'observent surtout dans la leucémie myéloïde et dans certaines anémies, en particulier dans les anémies cancéreuses, où leurs variations ne paraissent avoir aucun rapport, ni avec l'intensité de l'anémie, ni avec la rénovation sanguine. Des chiffres élevés sont également notés dans la convalescence des infections et des intoxications, dans les parasitoses intestinales, chez certains scléreux hypertendus. La « plaquettose » peut s'accompagner d'éosinophilie, mais l'éosinophilie peut exister avec un chiffre de plaquettes normal.

Des chiffres faibles ont été rencontrés dans la paralysie générale, dans l'infantilisme myxœdémateux, dans la maladie de Quincke, chez certains diabétiques, et surtout dans des *syndromes hémorragiques ou purpuriques*.

Au cours de ces derniers, *l'irrtractilité du caillot* va de pair avec des chiffres faibles de plaquettes.

Cependant nous avons pu voir un certain degré de rétraction dans un cas où le chiffre des plaquettes n'atteignait pas 45.000. Au contraire, l'irrétactilité peut être complète avec des chiffres de 120.000 et de 140.000. Nous avons pu nous assurer, dans un de ces derniers cas, par une technique appropriée, que l'irrétactilité était liée à une altération qualitative des plaquettes.

*L'allongement du temps de saignement* s'observe dans les cas où le chiffre des plaquettes est faible, alors qu'il paraît indépendant de l'allongement du temps de coagulation. Mais il n'y a pas un parallélisme strict entre les variations du temps de saignement et celles du chiffre des plaquettes. Les unes et les autres peuvent quelquefois accompagner ou même faire prévoir les hémorragies, mais il n'y a pas non plus de relations constantes entre les poussées hémorragiques et les altérations hématologiques. Les syndromes les plus complets, au point de vue hématologique, peuvent persister pendant des périodes de latence clinique absolue de plusieurs mois.

*Le signe du lacet* peut faire défaut, malgré une rareté extrême et persistante des plaquettes.

La rareté des plaquettes ne gêne en rien la *rénovation sanguine*.

Au cours des épreuves digestives, les plaquettes peuvent subir des variations de divers types : ces variations paraissent habituellement tout à fait indépendantes de celles des leucocytes, en particulier dans les cas où il existe une leucocytose digestive. Par

des leucocytes dans les cas de choc hémoclasique.  
des leucocytes dans les cas de choc hémoclasique.

La leucocytose passagère provoquée par l'asphyxie, au cours d'une crise d'épilepsie, la leucocytose qui peut être liée à un ralentissement local de la circulation dans un membre ischémié, ne s'accompagnent pas d'une modification parallèle du chiffre des plaquettes.

Nous n'avons pas réussi à établir une technique pour étudier cliniquement *l'agglutinabilité des plaquettes humaines*.

L'action des injections de peptone sur les symptômes hémorragiques, en même temps que sur certains phénomènes d'ordre anaphylactique, qui peuvent leur être associés (migraine), constitue un fait intéressant, à la fois au point de vue thérapeutique et au point de vue pathogénique.

Vu : le Doyen :  
ROGER.

Vu : le Président :  
CH. ACHARD.

Vu et permis d'imprimer :

*Le Recteur de l'Académie de Paris,*

Pour le Recteur,  
*L'Inspecteur de l'Académie :*  
ISTRIA.

---

## Bibliographie

---

### I. — Morphologie et propriétés générales

- I Achard (Ch.) et Aynaud (M.) : — Sur l'observation directe des hématoblastes dans le plasma sanguin. *Ctes rendus Soc. Biol.*, 7 décembre 1907, p. 593.
- 2 — Forme et mouvements des globulins du sang, *ibid.*, 29 fév. 1908, p. 341.
- 3 — Nouvelles recherches sur les globulins, *ibid.*, 2 mai 1908, p. 714.
- 4 — Action des anticoagulants sur les globulins, *ibid.*, 23 mai 1908, p. 898.
- 5 — Réduction du bleu de méthylène par les globulins, *ibid.*, 11 juill. 1908, p. 57.
- 6 — Coloration vitale des globulins par le rouge neutre, *ibid.*, 14 nov. 1908, p. 442.
- 7 — La survie des globulins hors de l'organisme, *ibid.*, 21 novembre 1908, p. 459.
- 8 — Indépendance des globulins par rapport aux globules rouges et aux globules blancs du sang, *Arch. des mal. du cœur, des vaisseaux, du sang*, 1909, p. 129-137.
- 9 — Altérations morphologiques des globulins, *Arch. de méd. Expér.*, 1909, p. 754-765.
- 10 — Le globulin, *Sem. médic.*, 14 avril 1909, p. 169.
- 11 Argutinsky : — Zur Kenntniss der Blutplättchen, *Anatom. Anzeiger*, 1901, bd 19, p. 530-552.
- 12 Arndt (R.) : — Beobachtungen an rothen Blutkörperchen der Wirbelthiere, *Virch. Arch.*, 1879, bd 78, p. 1, et 1881, bd 83, p. 15.
- 13 Arnold (J.) : — Die corpusculären Gebilde des Froschblutes, *Virch. Arch.*, 1897, bd 148, p. 470-500.
- 14 — Zur Morphologie der extravasculären Gerinnung, *ibid.*, 1897, bd 150, p. 444-470.
- 15 — Zur Morphologie der intravasculären Gerinnung und Propfbildung, *ibid.*, 1899, bd 155, p. 165-196.

- 16 — Ueber die Herkunft der Blutplättchen ; Nachtragliche Bemerkungen zur Technick der Blutuntersuchung, *Centralbl. f. allg. Path.*, 1899, bd VIII.
- 17 Aynaud (M.) : — Le globulin des mammifères, th. Paris 1909.
- 18 — Action du métaphosphate de soude sur les globulins, *Ctes rendus Soc. Biol.*, 28 mai 1910, p. 916.
- 19 — Le globulin de l'homme, *Ann. Inst. Past.*, 1911, p. 56 à 78, et art. Globulin, in *Traité du Sang* de Gilbert et Weinberg, t. 1, Paris, Baillière, 1913.
- 20 — Sur la composition chimique des globulins, *Ctes rendus Soc. Biol.*, 21 mars 1914, p. 480.
- 21 Bezançon (F.) et Labbé (M.) : — *Traité d'hématologie*, Paris, 1904, p. 711-723.
- 22 Biffi (H.) : — Alcune osservazioni sul sangue del lama, *Arch. di Fisiologia*, 1906, t. III.
- 23 Bizzozzero (J.) : — Di un nuovo elemento morfologico del sangue, e della sua importanza nella trombosi e nella coagulazione, *Roy. Acad. di Medicina di Torino*, déc. 1881 et avril 1882, — Vallardi, milano, 1882, — *Arch. ital. Biol.*, 1882, t. 2, p. 345 à 362 et t. 3, p. 94 à 119.
- 24 — Ueber einen Formbestandtheil des Blutes, und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung, *Virch. Arch.*, 1882, bd 90, p. 261 à 332, — *Centralbl. f. med. Wissensch.*, 1882, p. 17, 161, 353, 563, et 1883, p. 528, — *Virch. Festschrift*, (intern. Beitr.), 1891, t. 1.
- 25 — Sulla preesistenza delle piastine nel sangue normale dei mammiferi, *Gaz. di Osped.*, 1884, n° 57.
- 26 — Sur les plaquettes du sang des mammifères, *Arch. ital. Biol.*, 1891, t. 16, p. 375, et *Arch. per le Scienze Mediche*, 1891, t. 15.
- 27 Bremer (L.) : — Ueber die Herkunft und Bedeutung der Blutplättchen, *Centralbl. f. die Med. Wiss.*, 1894, bd 22.
- 28 — Ueber das Paranuclearkörperchen der gekernten Erythrocyten, nach Bemerkungen über den Bau der Erythrocyten im Allgemeinen, *Arch. f. mikr. Anat.*, 1895, bd 45, p. 433.
- 29 Brieger (E.) : — Zur Blutplättchenfrage, *Deutsch. med. Woch.*, 16 sept. 1920, p. 1053 à 1055.

- 30 Brockbank (E.M.) : — Blood plates, *Med. chronicle*, 1907-8, p. 462.
- 31 Buckmaster : — The morphology of normal and pathological blood, London, 1906.
- 32 Bürker (K.) : — Eine einfache Methode für Gewinnung der Blutplättchen, *Centralbl. f. Physiol.*, 1903, bd 17, p. 137.
- 33 — Blutplättchen und Blutgerinnung, *Pflüger's Arch.*, 1904, bd 102, p. 36 à 94, — *Münch. med. Woch.*, 5 juill. 1904, p. 1189, — *Centralbl. f. Physiol.*, 1907, bd 21.
- 34 Cadet : — Etude physiologique des éléments figurés, en particulier des hématoblastes, th. Paris, 1881.
- 35 Cantacuzène : — Sur les variations quantitatives et qualitatives des globules rouges, provoquées chez le lapin par injection de sérum hémolytique, *Ann. Inst. Past.*, 1900, p. 378.
- 36 Castronuovo et Spirito : — Sul valore e sulla genesi delle piastrine, *Giorn. intern. delle Sc. Med.*, 1908.
- 37 Castronuovo (G.) : — Piastrine e pseudopiastrine nel sangue circolante, *Hematologica*, sept. 1920, p. 474 à 484.
- 38 Cesaris-Demel (A.) : — Alcune osservazioni sulle piastrine del sangue, *Lo Sperimentale*, 1894, t. 59, p. 606.
- 39 Comandon (J.) : — De l'usage, en clinique, de l'ultramicroscope, th. Paris, 1909, p. 138.
- 40 Courmont (J.) et André (Ch.) : — Culture in vitro des globulins de l'homme, *Ctes Rendus Soc. Biol.*, 9 mai 1908, p. 805, et *Lyon Medical*, 1908, p. 1355.
- 41 Deetjen (H.) : — Untersuchungen über die Blutplättchen, *Virch. Arch.*, 1901, bd 164, p. 239.
- 42 — Zerfall und Leben der Blutplättchen, *Verhandl. der path. Gesellsch.*, 1909, p. 227.
- 43 Degkwitz (R.) : — Studien über Blutplättchen, *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, 1920, bd 11, p. 144 à 155.
- 44 — Zur Schillingschen „Lösung“ der Blutplättchenfrage, *Deutsch. med. Woch.*, 1921, t. 47, p. 12.
- 45 Dekhuysen (W.) : — Ueber die Thrombocyten (Blutplättchen) *Anat. Anz.*, 1901, bd 19, p. 529 à 540.
- 46 Derewenko (W.N.) : — Ueber die Herkunft der Blutplättchen im Thrombus nach Untersuchungen an doppelt unterbundenen Gefäßen, *Ziegler's Beitr.*, 1910, bd 48, p. 123 à 146.

- 47 *Donné* (A.) : — Sur l'origine des globules blancs du sang, *Ctes Rendus Acad. Sciences*, 7 mars 1842, p. 366.
- 48 — Cours de microscopie complémentaire des études médicales. Anatomie, microscopie et physiologie des fluides de l'organisme. Paris, 1844, J. B. Baillière.
- 49 *Eberth* (C.S.) et *Schimmelbruch* (C.) : — Experimentelle Untersuchungen über Thrombose, *Fortschr. der Med.*, 1885, bd 3, p. 379, — *Virch. Arch.*, 1886, bd 103, p. 39 à 87.
- 51 — Die Thrombose, nach Versuchen und Leichenbefunden, Stuttgart, 1888.
- 52 *Ebner* : — Ueber Blutplättchen, Blutkörperchen und Thrombocyten, in *Koelliker's Handbuch für Gewebelehre der Menschen*, bd 3, 2, Leipzig, 1902.
- 53 *Ehrlich* (P.) et *Latzarus* (A.) : — Die Anämie in Spec. Path. u. Ther., de Nothnagel, bd 8, Wien, 1898, p. 134.
- 54 *Emmel* (V.E.) : — Observations regarding the erythrocytic orgiin of blood-platelets, *Journ. of the med. res.*, sept. 1917, p. 67 à 74.
- 55 *Engel* (C.S.) : — Zur Entstehung der Körperlichen Elemente des Blutes, *Arch. f. mikrosk. Anat.*, 1893, bd 42, p. 217.
- 56 *Feiertag* (H.) : — Beobachtungen über die sogenannten Blutplättchen, th. Dorpat, 1883.
- 57 *Feldbausch* : — Der Einfluss verschiedenen Stoffen an die rothen Blutkörperchen—, *Virch. Arch.*, 1899, bd 155, p. 135 à 164.
- 58 *Ferrata* (A.) : — Sulla significazione morfologica delle piastrine. *Fol. clin., chim. et microsc.*, avril 1910, t. 2, p. 313.
- 59 *Foa* (P.) : — Sulle piastrine del sangue ; — *Giorn. Acad. med. di Torino*, EFPP, et *Arch. ital. Biol.*, 1900, t. 33, p. 83.
- 60 *Fotti* (A.) : — Contributo sperimentale alla genesi delle piastrine del sangue, nell' avvelenamento acuto da pirodina, *Arch. di. fisiol.*, 1<sup>re</sup> sept. 1913, t. 11, p. 491 à 517.
- 61 *Gabritschewski* : — Klinische hæmatologischen Notizen, *Arch. f. exper. Path.*, 1891, bd. 28, p. 83.
- 62 *Gibson* J.L.J. : — The bloodforming organ and bloodformation, An experimental research, *Journ. of anat. phys.*, 1886, p. 100, 324 et 456.

- 63 *Giudiceandréa* : — Che cosa sono le piastrine, *Policl.*, (sez. prat.), 11 nov. 1906, p. 1444 à 1447.
- 64 *Grawitz* (E.) : — Klinische Pathologie des Blutes, Berlin, 1906.
- 65 *Grynfeldt* (E.) : — Les données actuelles sur la morphologie des globulins, *Montpellier med.*, 1919, t. 41, p. 385 à 399.
- 66 *Hayem* (G.) : — Sur l'évolution des globules rouges dans le sang des vertébrés ovipares, *Ctes Rendus Acad. Sciences*, 12 nov., 24 nov. et 1er déc. 1876.
- 67 — Sur l'évolution des globules rouges dans le sang des animaux supérieurs (vertébrés vivipares), *ibid.*, 31 déc. 1877, p. 1285.
- 68 — Sur le sang du chat nouveau-né, *Ctes Rendus Soc. Biol.*, 13 avril 1878, p. 134.
- 69 — Sur la formation des globules rouges dans les cellules vaso-formatives, *ibid.*, 8 juin 1878, p. 192.
- 70 — Origine des hémotoblastes, *ibid.*, 22 mars 1879, p. 84.
- 71 — Recherches sur l'évolution des hématies dans le sang de l'homme et des vertébrés, *Rev. Intern. des Sciences*, mars 1878, et *Arch. de phys. norm. et Path.*, 1878, p. 692 à 734, et 1879, p. 201 à 261.
- 73 — Du sang et de ses altérations anatomiques, Paris, Masson, 1879, p. 314.
- 74 — Discuss., *Bull. Acad. Med.*, 12 octob. 1915, p. 399, et *Ctes Rendus Soc. Biol.*, 20 nov. 1915, p. 580.
- 75 *Helber* : — Ueber die Entstehung der Blutplättchen und ihre Beziehungen zu den spindelzellen, *Deutsch. Arch. f. Kl. Med.*, 1905, bd 82, p. 41.
- 76 *Hirschfeld* : — Ueber die Entstehung der Blutplättchenn *Virch. Arch.*, 1901, bd 166, p. 195 à 211.
- 77 — Zur Blutplättchenfrage, *Anat. Anz.*, 1901. bd. 20, p. 605 à 607.
- 78 *Hlava* : — Die Beziehung der Blutplättchen Bizzozero's zur Blutgerinnung und Thrombosé, *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, 1883, t. 17, p. 392.
- 79 *Howell* : — The life-history of the formed elements of the blood, specially the red bloodcorpuscles, *Journ. of morphol.*, 1890-1, t. 4, p. 57.

- 80 *Huber* (F.O.) : — Ueber Formalingasfixierung und Eosin-Methylenblaufärbung von Blutpräparaten, *Charité-Annalen*, 1902, bd 27, p. 31 à 39.
- 81 *Jolly* (J.) : — Recherches sur la formation des globules rouges des mammifères, *Arch. d'Anat. microsc.*, juin 1907, t. 9, p. 133 à 295.
- 82 — Sur quelques points de la morphologie du sang, étudiés par l'observation de la circulation du sang dans l'aile de la chauve-souris, *ibid.*, 1909, t. 11, p. 94 à 109
- 83 *Kemp* (G.T.), *Harris et Calhoun* : — Some observations of the blood platelets, *Brit. med. journ.*, 22 déc. 1906.
- 84 *Kopsch* (Fr.) : — Die Thrombocyten (Blutplättchen) des Menschenblutes, und ihre Veränderungen bei der Blutgerinnung, *Anat. Anz.*, 1901, bd 19, p. 541 à 551.
- 85 — Ueber den Kern der Thrombocyten, *Intern. Monatschr. f. Anat. u. Phys.*, 1904, bd 21, p. 314.
- 86 *Laker* (C.) : — Studien über die Blutscheibchen und den angleichen Zerfall der weissen Blutkörperchen, *Sitzungsber. der Kön. Akad. d. Wiss.*, 1882, bd 86, (abth. 3), p. 173.
- 87 — Die Blutscheibchen sind konstante Formelemente des normalen circulierenden Säugethierblutes, *Virch. Arch.*, 1889, bd 116, p. 28 à 48.
- 88 *Laguesse* :— Le 3<sup>e</sup> élément du sang ou thrombocyte, *Echo méd. du Nord*, 23 oct. 1904.
- 89 *Laptschinsky* : — Zur Pathologie des Blutes, *Centralbl. f. med. Wiss.*, 1873.
- 90 *Launoy* (L.) : — Aperçu des connaissances actuelles sur la morphologie et sur le rôle physiologique du globulin, *Biol. méd.*, fév. 1912, p. 45 à 65.
- 91 *Lavdovsky* : — Zur Frage über den dritten Formbestandtheil des Blutes des Menschen und der Säugethiere, *Vratch*, 1883, p. 64, et *Zeitschr. f. Wissensch. Mikrosk.*, 1893, bd 10, p. 4.
- 92 *Lilienfeld* (L.) : — Hämatologische Untersuchungen, *Arch. f. Physiol.*, 1892.
- 93 — Ueber Blutgerinnung, *Zeitschr. f. phys. Chemie*, 1895, bd 20, p. 89.
- 94 *Læbér* (J.) : — Zur Physiologie der Blutplättchen, *Arch. f. d. ges. Phys.*, 1911, bd 140, p. 281 à 292.

- 95 Læwit : — Die Blutplättchen und die Blutgerinnung, *Sitzungsber. der Kön. med. Ak d. Wiss.*, 1884, bd 89, p. 270 et 1885, bd 90, p. 80, — *Fortschr. der Med.*, 1885, bd 3, p. 173 et 276.
- 96 — Die Beobachtung der Circulation beim Warmbluter, *Arch. f. exper. Path.*, 1887, bd 23, p. 1.
- 97 — Ueber die Präexistenz der Blutplättchen, *Virch. Arch.*, 1889, bd 117, p. 545 et *Centralbl. f. allg. path. Anat.*, 1891, bd 2, p. 1058.
- 98 — Ueber die Blutplättchen, *Ergebn. der allg. Path.*, 1895, bd 2, p. 110.
- 99 — Ueber die Beziehung der weissen Blutkörperchen zur Blutgerinnung, *Ziegler's Zeit.*, 1889, bd 5, p. 469.
- 100 — Ueber die Membran und die Innenkörper der Säugethiererythrocyten, *ibid.*, 1907, bd 42.
- 101 Malassez : — Remarques sur la coagulation du sang, *Ctes Rendus Soc. Biol.*, 1896, p. 597.
- 102 Marchesini (R.) : — Sulla piastrinosi, *Policlin.*, 1920 (sez. prat.), p. 227 à 230.
- 103 Marino (F.) : — Coloration des protozoaires et considérations sur la neutrophilie, *Ann. Inst. Past.*, 1904, vol. 18, pl. 9, fig. 4.
- 104 — Recherches sur les plaquettes du sang, *Ctes Rendus Soc. Biol.*, 28 janv. 1905, p. 194.
- 105 — Sur la non-existence des plaquettes de Bizzozero comme éléments constants, normaux et indépendants du sang des vertébrés, *Fol. hæmat.*, 11 avril 1912, vol. 13, p. 89 à 92.
- 106 — Remarques sur le travail de Bizzozero relatif aux plaquettes, *ibid.*, p. 93 à 101.
- 107 Martelli : — Origine et rôle des plaquettes, *Pathologica*, 15 février 1915.
- 108 — Sulla poligenesi delle piastrine, *Fol. med.*, 1919, p. 577 et 649, et *Hæmatologica*, 1920, p. 265 à 272.
- 109 Maurel : — Origine et évolution des éléments figurés du sang chez l'adulte, *Ctes Rendus Ass. fr. pour l'avanc. des Sciences*, 1893, p. 616.
- 110 — Action de l'eau distillée sur les éléments du sang, *Ctes Rendus Soc. Biol.*, 14 nov. 1896, p. 910.
- 111 Maximow (A.) : — Ueber die Structur und Entkernung der

- rothen Blutkörperchen der Säugethiere, und über die Herkunft der Blutplättchen, *Arch. f. Anat.*, (Anat. Abth.), 1899, p. 33.
- 112 *Mosso* : — De la transformation des globules rouges en leucocytes, et de leur nécrobiose dans la coagulation et dans la suppuration, *Arch. ital. Biol.*, 1887, bd 8, p. 252, et *Virch Arch.*, 1887, bd 109.
- 113 *Muir* : — Contribution on the physiology and pathology of the blood, *Journ. of anat. and physiol.*, 1891, vol. 25, p. 259.
- 114 *Müller* (H.Fr.) : — Ueber einen bisher nicht beobachteten Formbestandtheil des Blutes, *Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat.*, 1896, t. 7, p. 531.
- 115 — Die morphologischen Veränderungen der Blutkörperchen und des Fibrins bei der vitalen extravasculären Gerinnung, *Ziegler's Beitr.*, 1898, bd 23, p. 498.
- 116 *Nattan-Larrier* (L.) : — Sur quelques caractères morphologiques des hémotoblastes, *Ctes Rendus Soc. Biol.*, 28 déc. 1907, p. 771.
- 117 *Neumann* (L.) : — Ueber Blutregeneration und Blutbildung, *Zeitschr. f. kl. Med.*, 1881, bd 3, p. 411.
- 118 *Osler* (W.) : — On account of certain organismus, *Proceedings of the Royal Society of London*, 1874, p. 391.
- 119 — Ueber den dritten Formbestandtheil des Blutes, *Centralbl. f. die med. Wissensch.*, 1882.
- 120 *Pagniez* (Ph.) : — Aperçu sur l'état actuel de la question des plaquettes sanguines, *Arch. des mal. du cœur, des vaisseaux et du sang*, 1909, t. 2, p. 1-30.
- 121 *Pappenheim* (A.) : — Discuss. sur communic. de Schmidt, „Zur Frage der Blutregeneration“, *Sitzungsber des ärztlichen Vereins* (Biolog. Abth.), Hamburg, 8 déc. 1902.
- 122 — Farberische zur Kenntniss des sog. Chromatinkerns von Protisten, *Berl. Kl. Woch.*, 24 nov. 1902.
- 123 — Einige Bemerkungen über Methoden und Ergebnisse der sog. Vitalfärbung an den Erythrocyten, *Folia Hæmatol.*, 1907, 4, Suppl.
- 124 *Patella* (V.) : — La genesi endoteliale dei leucociti mononucleati del sangue, Siena, 1907.
- 125 *Pétrone* (A.) : — Sulla coagulazione del sangue, *Il Morgagni*, 1897.

- 126 — Sur le sang, *Arch. ital. Biol.*, 1901, vol. 36, p. 365.
- 127 *Pol (R.)* : — Studien zur pathologischen Morphologie der Erythrocyten, insbesondere bei der Schwefelkohlensstoff und Phenylhydrazinvergiftung, th. Heidelberg, 1905.
- 128 *Poljakoff* : — Zur Frage von der Entstehung, dem Bau und der Lebensthätigkeit des Blutes, *Arch. f. Anat. und Physiol.*, (Anat. Abth.), 1901, p. 1.
- 129 *Pouchet (G.)* : — Note sur la régénération des hématies des mammifères, *Ctes Rendus Soc. Biol.*, 1878, p. 37.
- 130 — De l'origine des hématies, *ibid.*, p. 77 et 1879, p. 76 et 92.
- 131 *Preisich et Heim* : — Durch Färbung lebhaft differenzirten Blutplättchen, *Deutsch. med. Woch.*, 1903.
- 132 *Puchberger* : — Bemerkungen zur vitalen Färbung der Blutplättchen der Menschen mit Brillant-Kresylblau, *Virch. Arch.*, 1902, bd 171.
- 133 *Ranvier (L.)* : — Du mode de formation de la fibrine dans le sang extrait des vaisseaux, *Ctes Rendus Soc. Biol.*, fév. 1873, p. 46.
- 134 — Traité technique d'histologie, Paris, 1875, p. 214-216.
- 135 *Renaut* : — Traité d'histologie pratique, 1889, p. 168-176.
- 136 *Retterer (Ed.)* : — Des hématies des mammifères, de leur développement et de leur valeur cellulaire, *Journ. de l'Anat.*, 1906, p. 567, et 1907, p. 53.
- 137 — De la nature et de l'origine des plaquettes sanguines, *Ctes Rendus Soc. Biol.* 23 oct. et 4 déc. 1915, p. 535 et 654, et 22 janvier 1916, p. 57.
- 138 *Riess (L.)* : — Zur pathologischen Anatomie des Blutes, *Arch. f. Anat. Phys. u. inn. Med.*, 1872, p. 237.
- 139 — Ueber sogenannte Micrococcen..., *Centralbl. f. die med. Wissensch.*, 1873.
- 140 — Bemerkungen über die Zerfallskörperchen und ihr Verhältniss zur Anämie, *Berl. Kl. Wochenschr.*, 1879, bd 16, p. 696.
- 141 *Rosin et Bibergeil* : — Ueber vitale Blutfarbung und deren Ergebnisse bei Erythrocyten und Blutplättchen, *Zeitchr f. kl. Med.*, 1904, bd 54, p. 197.
- 142 *Ross (H.C.)* : — The vacuolation of the blood platelets : an experimental proof of their cellular nature, *the Lancet* 4 sept. 1909, p. 710.

- 143 Rowley (M.W.) : — Note on the morphology of blood plates, *Joun of the Am. med. Assoc.*, 1906.
- 144 Sacerdotti (C.) : — Intorno alle piastrine del sangue, *Arch. per le Sc. Mediche*, 1893, vol. 17. p. 35 à 56.
- 145 — Sulle piastrine del sangue dei mammiferi, *ibid.*, 1901, vol. 25, p. 483 à 507.
- 146 — Globules rouges et plaquettes, *Arch. ital. de Biol.*, 1900, vol. 33, *Giorn. del Acad. di Torino*, 1900, t. 63, et *Anatom. Anzeiger*, 1901, bd 20-21.
- 148 Salvioli : — Sulle cause della morte per scottatura, *Arch. per le Sc. Med.*, 1891, t. 15.
- 149 Samele : — Cosa sono propriamente le piastrine, *Clin. Med. Ital.*, mars 1906.
- 150 Scherer (E.) : Ueber Zooid in den rothen Blutkörperchen, *Zeitschr. f. Heilkunde*, 1896, bd 17.
- 151 Schilling (V.) : Verhandl. deutsch. anat. Gesellsch, *Folia Hæmatologica*, 1911, bd 11, et 1912, bd 14.
- 152 — Die Lösung der Blutplättchenfrage, und ihre Ergebnisse für Klinik, *Deutsche med. Woch.*, 1918, t. 44, p. 1354-1359.
- 153 — Ergänzungen zur Blutplättchentheorie, *ibid.*, 1920, t. 46, p. 1274.
- 154 Schneider (P.) : — Beiträge zur Frage des Blutplättchengenese, *Virch. Arch.*, 1903, bd 174.
- 155 Schultze (Max) : — Ein heizbarer objecttisch., *Arch. f. mikrosk. Anat.*, 1865, bd 1., p. 38.
- 156 Schwalbe (E.) : — Die Morphologie des Thrombus und die Blutplättchen, *Centralbl. f. allg. Path.*, bd 7 (Suppl. Arnold's Festschrift).
- 157 — Die Blutplättchen, insbesondere ihr Bau und ihre Genese, *Ergebn. der allg. Path.*, 1902, bd 8, p. 149.
- 158 — Zur Blutplättchenfrage, *Anat. Anzeiger*, 1901, t. 20.
- 159 Schwalbe (F.) et Solley : — Die morphologischen Veränderungen der Blutkörperchen, speziell der Erythrocyten, bei der Toluylendiamin Vergiftung, *Virch. Arch.*, 1902, bd 168, p. 399.
- 160 Slevogt : — Ueber die im Blute der Säugethiere vorkommenden Körnchenbildungen, th. Dorpat, 1883.

- 161 Spadaro : — Le piastrine e la loro derivazione dei globuli rossi, *Policlinico*, (Sez. med.), 1906, fasc. 10 et 11.
- 162 Swingle : — On the similarity between bloodplatelets and certain hematozoa *Jour. of infect. diseases*, 1908, p. 46.
- 163 Vallet (G.) : — Note sur un procédé simple de coloration des plaquettes du sang ou hémato blastes chez l'homme, *Ctes Rendus Soc. Biol.*, 6 janv. et 20 janv. 1906, p. 21 et 132.
- 164 Vassale (G.) : — Sul significato fisiologico delle piastrine del sangue, *Mem. della acad. di Sc.*, (sez. di scienze), Modena, 1901.
- 165 Vulpian : — *Ctes Rendus Soc. Biol.*, discuss., 1873.
- 166 Weindenreich (Fr.) : — Das Schicksal der roten Blutkörperchen im normalen Organismus, *Anat. Anz.*, 1903, Bd 24.
- 167 — Die roten Blutkörperchen, *Ergbn. der Anat.*, 1904-5, Bd 13 et 14.
- 168 — Zur Morphologie der Blutplättchen, *Verhandlung der Anat. Gesellschaft*, Rostock, 1-5 juin 1906, t. 20, p. 152.
- 169 — Studien über das Blut, *Arch. f. mikrosk. Anat.*, 1907, Bd 69, et *Fol. hæmatol.*, 1907, p. 340.
- 170 Weigert : — Die neuesten Arbeiten über Blutgerinnung, *Fortschr. der Med.*, 1883, t. 1, p. 373 à 405.
- 171 Welti (E.) : — Ueber die Todesursachen nach Hautverbrennungen, th. Zürich, 1889, et *Zieglers Beitr.*, 1889, Bd 4, p. 519.
- 172 Werzberg (A.) : — Blutplättchen und Thrombocyten ; ihre Beziehung zu Erythrocyten und Lymphocyten, *Fol. hæmatol.*, nov. 1910, Bd 10 (orig.), p. 301-390.
- 173 Wlassow : — Untersuchungen über histologische Vorgänge bei der Gerinnung und der Thrombose, *Zieglers Beitr.*, 1894, Bd 15, p. 543.
- 174 Wlassow et Sepp : — Ueber den Kern und die amœboïde Bewegung der Blutplättchen, *Centralbl. f. allgem. Path.*, 1902, Bd 18.
- 175 Wooldridge (L.) : — Die Gerinnung des Blutes, Leipzig, 1891.
- 176 Zeller (H.) : — Die Differenzierung der Blutplättchen, *Deutsch. med. Woch.*, 5 mai 1921, p. 505.
- 177 Zimmermann : — Ueber die Formgebilde des menschlichen Blutes in ihrem nähern Verhältniss zum Prozesse der Entzündung und Eiterung, *Rust's Magazin f. d. ges. Heilkunde*, 1846, Bd 66, p. 171 et 224, et *Virch Arch.*, 1860.

bd 18, p. 221-242.

- 178 — Die Elementarkörperchen des Blutes als Kunstproducte, *Zeitschr. f. wiss. Path.*, 1861, bd 11, p. 344.

## II. Origine autonome des plaquettes et homologies

- 179 Achard (Ch.) et Aynaud (M.) : — Sur les hémato blasts des vertébrés ovipares, *Ctes Rendus Soc. Biol.* 14 déc. 1907, p. 654.
- 180 Aschoff (L.) : — Ueber den Aufbau der menschlichen Thromben und das Vorkommen von Blutplättchen in den blutbildenden Organen, *Virch. Arch.*, 1892, t. 130, p. 93 à 144, et *Deutsch. med. Woch.*, 1911, p. 2408.
- 181 Aynaud (M.) et Pettit (A.) : — Sur les globulins de la poule, *Ctes Rendus Soc. Biol.*, 22 fév. 1913, p. 373.
- 182 Bernhardt (G.) : — Ueber Blutplättchenbefunde in inneren Organen Beitrag zur Kenntniss des akuten Milztumors, insbesondere bei Scharlach, *Ziegler's Beitr.*, 1913, bd 55, p. 35 à 45.
- 183 Betancès (L.M.) : — Sur l'existence des plaquettes chez l'*Astacus fluviatilis*, *Ctes Rendus Acad. Scien.*, 1920, t. 171, p. 320.
- 184 Bunting (C.H.) : — Globulins et mégacaryocytes chez le lapin, *Journ. of experimental medecine*, 17 juill. 1909, vol. 4, n° 9, et *Bull. John Hopkins Hospital*, 1911.
- 185 — Vicarious blood-platelets formation, *ibid.*, 1920, t. 31, p. 439.
- 185 bis Carrière et Vanverts : — Des effets de la ligature des vaisseaux spléniques, *Ctes Rendus Soc. Biol.*, 27 déc. 1900, p. 1134.
- 186 Cesaris-Demel (A.) : — Les plaquettes. Recherches sur leur origine, sur les modalités de leur pénétration dans les vaisseaux, sur les variations morphologiques qu'elles peuvent présenter dans la circulation, *Arch. ital. de Biol.*, oct. 1919, t. 69, p. 223-227, aussi *Arch. per le Sc. med.*, 1914, vol. 38, et 1919, vol. 42, n° 4, p. 78-107.
- 187 Czermak : — Einige Ergebnisse über die Entwicklung der lymphatischen Knötchen der Darmwand, *Arch. f. mikrosk. Anat.*, 1893, bd 42.

- 188 *Dominici* (H.) : — Sur l'histologie de la rate normale, *Arch. med. experim.*, 1900, t. 12, p. 563-588.
- 189 — Sur l'histologie de la rate au cours des états infectieux, *ibid.*, p. 733-768 (principalement fig. 4).
- 190 — Sur l'histologie de la rate à l'état normal et pathologique, *ibid.*, 1901, t. 13 p. 1-50.
- 191 — Polynucléaires et macrophages, *ibid.*, 1902, t. 14, p. 1-72 (principalement fig. 16 et pl. I, fig. 6).
- 192 — Considérations générales sur la structure des appareils hématopoiétiques du lapin, *Ctes Rendus Soc. Biol.*, 16 janv. 1900, p. 13.
- 193 *Eisen* : — On the blood-plates of the human blood, *Journ. of. morphol.*, 1898, bd 15.
- 194 *Ferrata* (A.) : — La Emopatia, Milano, (Soc. edit. lombarda), 1918.
- 195 *Ferrata* (A.) et *Negreiros-Rinaldi* : — Sulla genesi e struttura megacariociti in condizioni normali e patologiche e sui loro rapporti con le piastrine del sangue circolante, *Fol. med.*, 1915, p. 842.
- 196 *Foa* (P.) : — Observ. in *Lo Sperimentale*, t. 59, p. 606.
- 197 — Contribuo alla conoscenza degli elementi costitutivi della pulpa splenica, *Arch. per le Scienze mediche*, 1906, t. 30, fasc. 6, p. 559, et *Arch. ital. Biol.*, 1907, t. 48, p. 425 à 429.
- 198 — Sur la production des plaquettes du sang et sur la transformation fibro-adénoïde de la rate, *Arch. ital. de Biol.*, nov. 1916, t. 64, p. 313-331.
- 199 *Foa* (P.) et *Carbone* : — Sur la question de la thrombose, *Arch. ital. de Biol.*, 1888, t. 10.
- 200 — Beiträge zur Histologie und Physiopathologie der Milz der Säugethiere, *Zeiglers Beitr.*, 1889, t. 5, p. 112.
- 201 *Fonio* (A.) : — Ueber das Vorkommen von Riesenplättchen, *Corr. Bl. f. Schweiz. Aertzte*, Bâle, 1918, t. 48, p. 1300-1305.
- 202 *Gazetti* (C.) : — Sulla genesi delle piastrine del sangue, *Bull. Soc. med.-chir. di Modena*, 11 mai 1918, t. 20, p. 44, et *Gaz. d. Ospedali*, Milano, 1918, t. 39, p. 572.
- 203 *Giglio-Tos* (E.) : — Les thrombocytes des ichtyopsidés et des sauropsidés, *Arch. ital. de Biol.*, 1898, t. 29.
- Dei corpusculi rossi del sangue nel Batrachoseps atte-

- nuatus, *Anat. Anzeiger*, 1899, bd 15, p. 293.
- 204 di *Guglielmo* : — Un caso di eritroleucemia. Megacariociti in circolo e loro funzione piastrinocinetica, *Fol. med.*, 1917.
- 205 — Megacariociti e piastrine, *Hæmatologica*, juin 1920, t. 1, p. 303-337.
- 206 *Jordan* (H.E.) : — The histogenesis of blood-platelets in the yolk-sac of the pig embryo, *Anat. Record*, Philad., 1918, t. 15, p. 391-406.
- 207 *Kaznelson* (P.) : — Ein Beitrag zu Wright's Theorie der Blutplättchenentstehung, *Deutsch. Arch. f. Kl. Med.*, 1917, bd 122, p. 72-76.
- 208 *Le Sourd* (L.) et *Pagniez* (P.) : — Contribution à la question de l'origine des hématoblastes, *Ctes Rendus Soc. Biol.*, 30 nov. 1907, p. 561.
- 209 — Recherches sur le rôle des plaquettes dans la rénovation sanguine, *ibid.*, 15 Janv. 1910, p. 35.
- 210 — Procédé de coloration des plaquettes sanguines dans les coupes d'organes, *ibid.*, 21 oct. 1911, p. 308.
- 211 — Influence de l'addition de tissu splénique sur la rétractilité du caillot fibrineux, *ibid.*, 2 déc. 1911, p. 551.
- 212 — Les plaquettes de la rate, *ibid.*, 20 avril 1912, p. 611.
- 213 — Recherches sur l'origine des plaquettes, *ibid.*, 15 mars et 19 avril 1913, p. 580 et 738.
- 214 — Etudes sur les plaquettes de la rate, *Ann. de Med.*, janv.-fév. 1916, t. 3, n° 1, p. 1-12 (pl. en couleurs).
- 215 *Mewes* : — Zur Kenntniss der Thrombocyten, *Arch. f. mikrosk. Anat.*, bd 68, p. 311.
- 216 *Nægeli* : — Ueber Knochenmarkkrieeenzellen in stromenden Blut und deren Beziehung zu Blutplättchen, *Centralbl. f. allgemeine Path. und path. Anatomie*, 1914, bd 25, n° 10.
- 217 *Ogata* (D.) : — Untersuchungen über die Herkunft der Blutplättchen, *Zeiglers Beitr. z. path. Anat. und z. allgem. Path.*, 12 déc. 1911, bd 52, p. 192-201.
- 218 *Perroncito* (A.) : — Sulla derivazione delle piastrine dei megacariociti, *Hæmatologica*, janv. 1920, t. 1, p. 111-125, et juin 1920; p. 265-272.
- 219 *Pianese* (G.) : — Per una miglior conoscenza dei magacariociti, *Hæmatologica*, janv. 1920, t. 1, p. 61-110.

- 220 *Preisich et Heim* : — Ueber die Abstammung der Blutplättchen, *Virch. Arch.*, 1904, bd 178, p. 43-59.
- 221 *Riess (L.)* : — Ueber die Beziehung der Spindelzellen, *Arch. f. experim. Path.*, 1904.
- 222 *Schridde (H.)* : — Untersuchungen über die Morphologie der Knochenwarksriesenzellen, *Sitzungsber. der Gesellschaft. z. Beförderung der Naturgesch.*, Marburg, dec. 1905.
- 223 — Die Knochenwarks-Riesenzellen des Menschen, *Sonderabdruck aus den anatom. Heften*, 1905, bd 33, hft 99.
- 224 — Di Blutplättchen der Säuger und die Thrombocyten der Vogel, *Naturf. u. Aertzte*, Karlsruhe, (Abth. f. allg. Path.), sept. 1911, et *Deutsch. med. Woch.*, 1911, p. 2408.
- 225 *Wright (J.H.)* : — The origine and nature of the blood-plates, *Boston med. and surg. Journ.*, 7 juin 1906, t. 154, n° 23, p. 643.
- 226 — Die Entstehung der Blutplättchen, *Virch. Arch.*, 3 oct. 1906, bd 186, p. 55-63.
- 227 — The histogenesis of the blood platelets, *Publ. Mass. Gen. Hosp.*, 1910, vol. 3, n° 1.

### III. Plaquettes et Coagulation

#### Sérums antiplaquettes

- 228 *Acquisto* : — Contributo sperimentale e considerazioni sul valore delle piastrine nella coagulazione del sangue, *Arch. per le sc. med.*, 1895, bd 19.
- 229 *Arthus (M.) et Mlle Th. Chapiro* : — Recherches sur la rétraction du caillot, *Arch.-intern. Physiol.*, 30 mai 1908, t. 6, p. 298.
- 230 *Aubertin (Ch.)* : — Retraction du caillot et hématoblastes dans les anémies, *Ctes Rendus Soc. Biol.*, 14 janv. 1905, p. 39, et *Trib. Méd.*, 1905, p. 38.
- 231 *Aynaud (M.)* : — Globulins et sérums antihématiques, *Ctes Rendus Soc. Biol.*, 23 déc. 1911, p. 697.
- 232 — Action du sérum antiglobulin in vivo, *ibid.*, 25 janv. 1913, p. 193, 204 et 275.

- 233 — Sur le rôle des sels dans la rétraction du caillot, *ibid.*, 5 nov. 1913, p. 385.
- 234 Bayne-Jones : — The presence of Prothrombin and Thromboplastin on the blood-platelets, *Amer. Journ. of Physiol.*, 1912, t. 30, n° 1.
- 235 Bordet (J.) : — Recherches sur la coagulation du sang ; propriété des solutions dites pures de fibrinogène, *Ctes Rendus Soc. Biol.*, 27 mars 1920, p. 576.
- 236 — Considérations sur les théories de la coagulation du sang, *Ann. Inst. Past.*, 1920, p. 561-595.
- 237 Bordet (J.) et Delange (L.) : — L'intervention des plaquettes sanguines dans la coagulation du sang, *Bull. Acad. Roy. de Med. de Belgique*, 24 juin 1911, t. 25, p. 570.
- 238 — La coagulation du sang et la genèse de la thrombine, *Ann. Inst. Past.*, sept. et octobre 1912, p. 657-674, et 737-766, et *Bert. Kl. Woch.*, 1914.
- 239 — Sur la nature du cytozome. Recherches sur la coagulation du sang, *ibid.*, mai 1913, p. 341-357.
- 240 — Injection intra-veineuse de cytozome et coagulabilité du sang, *Ctes Rendus Soc. Biol.*, 26 juin 1913, p. 168.
- 242 Buttersack : — Ueber Capillarthromben, *Zeitschr. f. Kl. Med.*, 1897, bd 33.
- 243 Cesana : — Les plaquettes et la rétraction du caillot sanguin, *Acad. med. fisica di Firenze*, 4 fév. 1909.
- 244 Chevreil et Bourdinière : — Isolement des hémotoblastes. Action du sérum hémolytique sur les hémotoblastes in vitro, 47° Congrès des Soc. Savantes, Rennes, 1909.
- 245 Chevreil et Roger : — Isolement des hémotoblastes. Production d'un sérum antihémotblastique, *Ctes Rendus Soc. Biol.*, 23 nov. 1907, p. 501.
- 246 Cole (R.J.) : — Note on the production of an agglutinating serum for blood-platelets, *John Hopk. Hosp. Bull.*, juin-juill. 1907, p. 261.
- 247 Cramer (W.) et Pringle (H.) : — On the coagulation of blood, *Quarterly Journ. of exper. physiol.*, 15 fév. 1913, p. 1.
- 248 Drinker (C. et K.) : — La moelle osseuse, comme source de prothrombine, *Amer. Journ. of Physiol.*, juill. 1916, vol. 41.
- 249 Ducceschi (V.) : — Sur une modification microscopique du

- sang, qui précède la coagulation, *Arch. ital. Biol.*, 1903, t. 39.
- 250 — Plaquettes et coagulation du sang, *ibid.*, nov. 1916, t. 64, p. 341-353.
- 251 Emmel (V.E.), Levison (S.A.) et Fish (M.E.) : — Coagulation in embryonic-blood, *Journ. of exper. Med.*, fév. 1920, t. 31, p. 177-201.
- 252 Gratia (A.) : — L'action du contact sur la coagulation du sang, *Journ. de Physiol. et Path. générale*, 1917-18, t. 17, p. 772-787.
- 253 — Les lipoides du cytozome neutralisent-ils l'antithrombine ? *Ctes Rendus Soc. Biol.*, 26 juin 1920, p. 1007.
- 254 Haycraft et Carbin : — Morphological changes that occur in the human blood during coagulation, *Journ. of Anat. and Physiol.*, 1887, t. 22.
- 255 Hayem (G.) : — Des hémotoblastes et de la coagulation, *Rev. Inter. des Sciences*, mars 1878.
- 256 — Sur la formation de la fibrine du sang étudiée au microscope, *Ctes Rendus Acad. Sciences*, 7 juin 1878.
- 257 — Nouvelles recherches sur la coagulation du sang. Du rôle des éléments figurés dans la coagulation, *Union méd.*, 1882, n<sup>os</sup> 115, 118, 121, 125, 127, 132.
- 258 — Sur le mécanisme de l'arrêt des hémorragies, *Ctes Rend. Acad. Sciences*, 3 juill. 1882, *Union méd.*, 1882, n<sup>o</sup> 96, et *Revue Scientif.*, 8 sept. 1882.
- 259 — Expériences démontrant que les concrétions sanguines formées au niveau d'un point lésé des vaisseaux débentent par un dépôt d'hématoblastes, *Ctes Rendus Acad. des Sciences*, 16 juill. 1883.
- 260 — La formation des concrétions sanguines intravasculaires, *Rev. Scientif.*, 21 juill. 1883.
- 261 — Du rôle des hémotoblastes dans la coagulation du sang, *Gaz. méd. et chir.*, 1883.
- 262 — Sur les diverses espèces de concrétions sanguines, *Bull. Mém. Soc. Méd. Hop.*, 18 déc. 1885, p. 433 à 438.
- 263 Howell (W.H.) : — The nature and action of the thromboplastic (zymoplastic) substance of the tissues, *Amer. Journ. of Physiol.*, 1er oct. 1912, t. 31, p. 1-21.
- 264 Ledingham (J.C.G.) : — The experimental production of purpura in animals, by the introduction of anti-blood-

- plate sera, *the Lancet*, 13 Juin 1914, p. 1673 à 1676.
- 264 bis Lee (R.J.) et Vincent (B.) : — The coagulation of normal human blood, *Arch. of intern. med.*, mars 1914, vol. 13, p. 398 à 425.
- 265 Lee (R.J.) et Robertson : — The effect of antiplatelet serum on blood platelets and the experimental production of purpura hæmorrhagica, *Journ. of medic. research*, 1916, t. 33, p. 323.
- 266 Le Sourd (L.) et Pagniez (Ph.) : — Un procédé d'isolement à l'état de pureté des hématoblastes du sang, *Ctes Rendus Acad. des Sciences*, 25 juin 1906, p. 1562.
- 267 — Du rôle des hématoblastes dans la rétraction du caillot ; recherches expérimentales, *Ctes Rendus Soc. Biol.*, 21 juill. 1906, p. 109.
- 268 — L'irrtractilité du caillot et sa production expérimentale par action directe sur les hématoblastes, *ibid.*, 8 déc. 1906, p. 562.
- 269 — Recherches expérimentales sur le rôle des hématoblastes dans la coagulation, *ibid.*, 25 mai 1907, p. 934.
- 270 — La rétraction du caillot sanguin et les hématoblastes, *Journ. de physiol. et de pathol. générale*, juillet 1907, p. 579.
- 271 — Nouvelles recherches sur le rôle des hématoblastes ou plaquettes sanguines dans la coagulation, *Ctes Rendus Soc. Biol.*, 30 mai 1908, p. 931.
- 272 — Nouvelles recherches sur le rôle des plaquettes dans la rétraction du caillot sanguin, *ibid.*, 7 nov. 1908, p. 400.
- 273 — Recherches sur le rôle des plaquettes sanguines ou hématoblastes dans la coagulation du sang, *Journ. de physiol. et de pathol. générale*, janv. 1909, p. 9.
- 274 — Influence de petites quantités d'acide sur le phénomène de la rétraction du caillot, *Ctes Rendus Soc. Biol.*, 26 nov. 1910, p. 460.
- 275 — Le sérum antiplaquette, *Journ. de Physiol. et de Pathol. générale*, janv. 1911, p. 56-66.
- 276 — La rétraction du caillot sanguin dans les plaquettes, *ibid.*, mai 1913, p. 812-824.
- 277 Læb (L.) : — Ueber eine Methode Blutplättchen in grosser Menge rein zu verhalten, *Centralbl. f. Physiol.*, 1903, t. 17, p. 290.

- 278 — Ueber die Bedeutung der Blutkörperchen für die Blutgerinnung, *Virch. Arch.*, 1903, bd 173.
- 279 — Versuche über einige Bedeutungen der Blutgerinnung, *ibid.*, 1903, bd 176.
- 280 — Ueber die Koagulation des Blutes einiger Arthropoden, *Hofmeisters beitr.*, 1904, t. 5 ; — Weitere Untersuchungen—, *ibid.*, t. 6 et 7.
- 281 — On the spontaneous agglutination of blood-cells of Arthropods, *University of Pensylv. Med. Bull.*, 1904.
- 282 — Vergleichende Untersuchungen über die Thrombose, *Virch. Arch.*, 1906, bd 185.
- 283 *Lubnitzky* (Sophie) : — Die Zusammensetzung des Thrombus in Arterienwunden in den ersten fünf Tagen, *Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol.*, 1885, bd 19, et th. Bern, 1885.
- 284 *Menghetti* (Silvano) : — La trombosi delle piastrine nel trattamento delle ferite vasali, *Lo Sperimentale*, 1er mars 1919, t. 72, p. 453-458.
- 285 *Morawitz* (P.) : — Beiträge zur Kenntniss der Blutgerinnung, *Deutsch. Arch. f. Kl. Med.*, 1904, bd 79, p. 1 à 28.
- 286 — Die Chemie der Blutgerinnung, *Ergebn. der Physiol.*, 1905, bd 4, p. 307.
- 287 *Mosen* : — Die Herstellung wagharen Mengen von Blutplättchen, *Arch. f. Anat. u. Phys.*, 1893, (phys. Abth.), p. 352.
- 288 *Nolf* : — De l'hémophilie. Pathogénie et traitement. *Rev. Méd.*, 1909-1910 (surtout 1910, p. 106 et suiv.).
- 289 — Physio-pathologie de la coagulation du sang. *Rapp. du 13<sup>e</sup> Congrès français de médecine*, Paris, oct. 1912, p. 327.
- 290 — Eine neue Gerinnungstheorie, *Ergebn. der inn. Med. und Kinderhik.*, 1913, bd 10.
- 291 — Une propriété intéressante des solutions vieilles de fibrinogène. *Ann. Inst. Past.*, 1917, p. 155 à 160.
- 292 *Opitz* (H.) et *Matzdorff* (G.) : — Die Retraktivität der Blutgerinsels, *Deutsch. med. Woch.*, 5 mai 1921, p. 504.
- 293 *Pagniez* (Ph.) : — Du rôle des plaquettes sanguines dans la coagulation et dans la pathogénie de certains syndromes hémorragiques, *XIII<sup>e</sup> Congr. fr. de méd.*, Paris, oct. 1912.
- 294 — Du rôle et de l'importance des plaquettes dans la coagu-

- lation du sang, *Presse Méd.*, 15 janv. 1913, p. 44.
- 295 *Pratt* (J.H.) : — Observations on the coagulation time of the blood and the bloodplates, *Journ. of med. Research*, août 1903, t. 5, p. 120, et *Arch. f. exper. Path.*, 1903, bd 49, p. 302.
- 296 *Ribbert* (A.) : — Die Histologie der Blutungen und die extravaskuläre Thrombose, *Virch. Arch.*, 1915, bd 220, p. 133 à 147.
- 297 *Rich* (A.R.) : — An ultramicroscopic study of the two stages of blood coagulation, *Science N. Y.*, 1920, p. 38-41.
- 298 *Sacerdotti* (C.) : — Le piastrine dei mammiferi e il siero antiplastrino, *Arch. per le Scienze Mediche*, 1908, vol. 32, p. 339-405.
- 299 — Sul siero antiplastrino, *Giorn. della Acad. med. di Torino*, 1908, fasc. 3, p. 75.
- 300 *Schimmelbusch* (C.) : — Die Blutplättchen und die Blutgerinnung, *Fortschr. der Med.*, 1885, bd 3, p. 97 et 202, et *Virch. Arch.*, 1885, bd 101, p. 201-244.
- 301 — Ueber die Thrombose im Gerinnungsfähigen Blute, th. Halle, 1886.
- 302 *Schneider* (P.) : — Ueber Blutplättchen und Blutgerinnung, *Münch. med. Woch.*, 15 janv. 1907, p. 146.
- 303 *Schwalbe* (E.) : — Thrombose, Gerinnung, Blutplättchen, *Ergebn. der allg. Path. u. path. Anat.*, 1907, t. 2, p. 901.
- 304 *Stschastnyi* (S.M.) : — Blutplättchen und hämolytische Serum, (Agglutination der Plättchen und der hämolysehemmende Einfluss der Plättchen ; Komplementbildung durch dieselben, *Folia serolg.*, avril 1909, bd 1, p. 285 à 302.
- 305 *Vaquez* : — Des coagulations sanguines intravasculaires, Congrès de Méd., Nancy, 1896.
- 306 *Vinci et Ghisoni* : — Rech. expérim. sur le rôle des plaquettes dans la rétraction du caillot sanguin, *Arch. intern. Physiol.*, 25 juin 1909, t. 3, p. 104.
- 307 *Watabiki* (Tomomitsu) : — Studies on experimental purpura hemorrhagica produced by antibloodplatelet serum, *Kitasato Arch. of experim. med.*, 1917, bd 1, p. 195.
- 308 *Wright* (J.A.) et *Minot* (G.R.) : — Viscous metamorphosis of blood platelets, *Journ. of exper. med.*, 1er sept. 1917, t. 26, p. 395.

- 309 Zunz (E.) et Govaerts (P.) : — Action du sérum antiplaquet-tique sur les effets toxiques du sérum traité par l'agar, *Ctes Rendus Soc. Biol.*, 25 juin 1921, t. 85, p. 248.

#### IV. Plaquettes et anaphylaxie.

##### Plaquettes et immunité

- 310 Alberhalden (E.) et Deetjen (H.) : — Weitere Studien über den Anbau einiger polypeptide durch die roten Blutkörperchen und die Blutplättchen des Pferdeblutes, *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, 1917, bd 53, p. 280.
- 311 Achard (Ch.) et Aynaud (M.) : — Action de la gélatine sur les globulins, *Ctes Rend. Soc. Biol.*, 24 oct. 1908, p. 332.
- 312 — Action comparée de la peptone in vivo et in vitro, *ibid.*, 5 déc. 1908, p. 554.
- 313 — Sur le phénomène de la disparition des globulins, *ibid.*, 26 déc. 1908, p. 724.
- 314 — Les globulins dans l'anaphylaxie, *ibid.*, 10 juillet 1909, p. 83.
- 315 Arthus (M.) : — Sur la séroanaphylaxie, *Presse méd.*, 1er mai 1909, p. 305.
- 316 Aynaud (M.) : — Action des microbes sur les globulins, *Ctes Rendus Soc. Biol.*, 14 janv. 1911, p. 54.
- 317 Barreau (E.) : — Über die Wirkung von Blutplättchenstoffen gegen Miltzbranderreger, *Arch. f. Hyg.*, 1909, bd 70, p. 331.
- 318 Batteli (F.) et Mioni (G.) : — Leucopénie et leucocytose par injection de sang hétérogène chez le chien. *Ctes Rendus Soc. Biol.*, 1904, 1er Semestre, p. 760.
- 319 Von Behring (E.) : — Experimentelle Analyse und Theorie der anaphylactischen und apotoxischen Vergiftung ; *Deutsch. med. Woch.*, 15 oct. 1914, b. 40, p. 1857 à 1860.
- 320 Biedl (A.) et Kraus (R.) : — Experimentelle Studien über Anaphylaxie, *Wien. Kl. Woch.*, 18 mars 1909, p. 363, et *Zeitschr. f. Immun. und exper. Therapie*, 1910, b. 7, p. 205 et 408.
- 321 Bizzozero (G.) : — Die Blutplättchen in peptonisirten Blute, *Centralbl. f. d. med. Wissenschaft*, 1883.

- 322 Bull (Caroll G.) : — A method for estimating the bacteria in the circulating blood in rabbits. *J. of exp. med.*, sept. 1914, t. 20, p. 237.
- 323 — Immunity factors in pneumococcus infection in the dog, *ibid.*, 1er Juillet 1916, t. 24, p. 7 à 24.
- 324 — Further observations on the agglutination of bacteria in vivo, *ibid.*, p. 25-33.
- 325 Camus (J.) et Pagniez (Ph.) : — Variations brusques du nombre des leucocytes en fonction de la pression artérielle, *Ctes Rendus Soc. Biol.*, 25 janv. 1908, p. 120, et *Presse méd.*, 11 juin 1910, p. 433-435.
- 326 Decastello et Czinner : — Über den Einfluss von Veränderungen des gefässlumens und des Blutdruckes auf die Leucocytenzahl, *Wien. Klin. Woch.*, 13 avril 1899, p. 393.
- 327 Delrez (L.) et Govaerts (P.) : — L'intervention des globulins dans l'élimination des microbes injectés dans la circulation, *Ctes Rend. Soc. Biol.*, 26 janv. 1918, p. 53.
- 328 — Quelques données expérimentales sur la signification des septicémies, *Presse méd.*, 25 nov. 1918, p. 597, et *Trav. ambul. Océan*, 1918, t. 2, fasc. 1.
- 329 Freund (H.) : — Ueber Fieber durch Blutplättchenzerfall, *Deutsch. Arch. f. Klin. med.*, 1912, bd 61, p. 551-563.
- 330 Govaerts (P.) : — Le rôle des plaquettes sanguines dans l'immunité naturelle, *Ctes Rendus Soc. Biol.*, mai 1919, p. 927.
- 331 — Technique de l'étude in vitro de l'accolement des microbes aux plaquettes sanguines, *ibid.*, 31 janv. 1920, p. 197.
- 332 — Intervention des opsonines dans les phénomènes d'accolement des microbes aux plaquettes sanguines, *ibid.*, p. 196.
- 333 — Etude de l'accolement in vitro des plaquettes sanguines aux globules rouges étrangers, *ibid.*, 31 juill. 1920, p. 1232.
- 334 — La fonction antixénique des plaquettes, *Arch. intern. physiol.*, fév. 1921, p. 1 à 18.
- 335 — L'agglutination plasmatique facteur d'instabilité des particules introduites dans la circulation, *Ctes Rend. Soc. Biol.*, 25 juin 1921, t. 85, p. 244.
- 336 Grüber (M.) et Futaki (K.) : — Ueber die Resistenz gegen

- Milzbrand und über die Herkunft der milzbrandfeindliche Stoffe, *Münch. med. Woch.*, 5 fév. 1907, p. 249 à 259.
- 337 — Weitere Mitteilungen über die Resistenz gegen Milzbrand, *Deutsch. med. Woch.*, 1907, n° 39, p. 1588.
- 338 Kaufmann (P.) : — Sur l'action vasoconstrictrice du sérum sanguin, *Roussky vratch*, 27 avril 1913, p. 572, et *Centralbl. f. Phys.*, 9 août 1913, bd 27, p. 527-530.
- 339 Lagrange (E.) : — Contribution à l'étude du Mittelstück hémolytique *Ctes Rend. Soc. Biol.*, 13 juin 1914, p. 68.
- 340 Le Fèvre de Arric : — L'intervention des opsonines spécifiques dans le phénomène d'accolement des microbes aux plaquettes sanguines, *ibid.*, 27 mars 1920, p. 398.
- 341 — Sur l'identification des propriétés opsonisantes et thigmophiles du sérum, *ibid.*, 26 juin 1920, p. 1011.
- 342 Le Sourd (L.) et Pagniez (Ph.) : — Action sur la pression sanguine des produits dérivés des plaquettes, *ibid.*, 14 juin 1913, p. 1259.
- 343 — Recherches sur l'action hypotensive d'extraits de plaquettes, *ibid.*, 26 juill. 1913, p. 214.
- 344 — D'un rapport entre la tension artérielle et la quantité de plaquettes du sang chez l'homme, *ibid.*, 27 déc. 1913, p. 695, et 23 mai 1914, p. 834.
- 345 — De l'action vaso-constrictive des extraits de plaquettes sur les artères isolées, *ibid.*, 4 avril 1914, p. 587.
- 346 Levaditi (C.) : — Sur l'état de la cytase dans le plasma des animaux normaux et des organismes vaccinés contre le vibrion cholérique, *Ann. Inst. Past.*, 1901, p. 917.
- 347 — Le sort des hématies nucléées introduites dans la circulation générale des animaux neufs ou immunisés à l'aide de ces hématies, *Imp. de l'état.*, Bucarest, 1915.
348. Levaditi (C.) et Mutermilch (St.) : — Mécanisme de la phagocytose, *Ctes Rend. Soc. Biol.*, 18 juin 1910, p. 1079.
- 349 Nolf (P.) : — Contribution à l'étude de l'hémolyse par les sérums, *Bull. acad. roy. de Belg. (Sciences)*, 1913, t. 50, p. 18, 279, 475.
- 350 Ottolenghi (D.) : — Die Blutplättchen als Alexinerzeuger, *Münch. med. Woch.*, 23 avril 1907, p. 836, et *Centralbl. f. Bacter. (Orig.)*, 1909, t. 49.

- 351 *Pardi* (U.) : — Recherches histologiques sur le mode de se comporter dans l'anaphylaxie, *Arch. Ital. Biol.*, mai 1916, t. 64, p. 89 à 96.
- 352 *Pesci* (E.) : — Recherches sur la théorie de l'anaphylaxie, *Ann. Inst. Past.*, mai 1921, p. 315 à 320.
- 353 *Polettini* (B.) : — Sur l'état des plaquettes sanguines dans les vaisseaux des animaux normaux et des animaux en état de choc anaphylactique, *Pathologica*, 1er oct. 1918, vol. 10, p. 209 à 215.
- 354 *Pratt* (J.H.) : — Beobachtungen über die Gerinnungszeit des Bluts und die Blutplättchen, *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, 1913, bd 49, p. 299.
- 355 *Riekenberg* (H.) : — Eine neue Immunitätsreaktion bei experimenteller Trypanosomen-Infektion ; die Blutplättchenprobe, *Zeitschr. f. Immunitätsforschungen*, 1917, bd 26, p. 53 à 64.
- 356 *Robertson* (O.H.) et *Peyton Ross* : — Autohémagglutination experimentally induced by the repeated with drawal of blood, *Journ. of exper. med.*, 1er mai 1918, p. 563.
- 357 *Roskam* (J.) : — La fonction antixénique des globulins, *Ctes Rend. Soc. Biol.*, 25 juin 1921, t. 85, p. 269.
- 358 *Sacerdotti* (C.) : — Anafilassi, leucociti, piastrine, e siero antiplastrino, *Arch. per le sc. med.*, 1911, t. 35, p. 127 à 148.
- 359 *Sawtschenko-Matzenko* (Mme) : — Ueber den Einfluss des Diphterietoxins auf die Quantität der Blutplättchen ; Experimentelle Untersuchungen, *Fol. serol.*, 1908, bd 1, p. 339.
- 360 *Schneider* (R.) : — Ueber die Preexistenz des Alexins im zirkulierenden Blut, *Arch. f. Hyg.*, 1908, bd 65, p. 325, et *ibid.*, 1909, bd 70, p. 40.
- 361 — Ueber die bakterizide und hämolytische Wirksamkeit der Leucocyten und Blutplättchen, sowie der Ödeme und Gefäßzlymphe, *Münch. med. Woch.*, 1908, p. 494. à 503.
- 362 *Schokalsky* : — Ueber die Agglutination unter dem Einfluss von neutralen Salzen, *Medycyna*, 1908, n° 10.
- 363 *Sewastianoff* : — Die phagocytäre Tätigkeit der roten Blutkörperchen und der Blutplättchen, *Wien. Klin. Rundschau*, 1909, n° 26, 29.

- 364 *Tait (J.)* : — Capillary phenomena observed in blood cells : thigmocytes, phagocytosis, amœboid movement, differential adhesiveness of corpuscles, emigration of leucocytes, *Quarterly Journ. exp. Phys.*, 1918, t. 12, n° 1.
- 365 *Tait (J.) et Gunn* : — The blood of *astacus fluviatilis*, *ibid.*
- 366 *Tomasinelli et Frondoni* : — Rapports de la pression artérielle avec le nombre des plaquettes du sang. *Soc. méd. de Parme*, 26 fév. 1915.
- 367 *Werbitzki (F.W.)* : — Zur Frage der bakteriziden Substanzen der Blutplättchen, *Zeitschr. f. Hyg.*, 1911, t. 68, p. 63.
- 368 *Widal (F.), Abrami (P.) et Brissaud (E.)* : — Etude sur certains phénomènes de choc observés en clinique. Signification de l'hémoclasie, *Presse Méd.*, 3 avril 1920, p. 181 à 186.
- 369 — Considérations générales sur la protéinothérapie et le traitement par le choc colloïdoclasique, *ibid.*, 5 mars 1921, p. 181-187.
- 370 *Winogradow* : — Contribution à l'étude des modifications de la pression sanguine artérielle sur la morphologie du sang, th. Petersbourg, 1894.
- 371 *Yanagawa (H.)* : — On the vaso-constrictive action of the serum on the coronary vessels of the mammalian heart, *Journ. of Pharm. and exper. Therap.*, fév. 1916, t. 8, p. 89-100.
- 372 *Zeri et Almalgia* : — Sull' agglutinazione nelle malattie febbrile, *Policlinico*, (Sez. Pratica), 4 avril 1903, p. 609 à 611.
- 373 *Zucker (T.L.) et Stewart (G.N.)* : — Comparaison entre l'action du plasma et du sérum sur certains objets utilisés en physiologie comme tests pour l'épinéphie, *Journ. of exper. med.*, 1913, t. 2, p. 152.
- 374 — Beobachtungen über vasokonstriktorische Wirkungen des Blutes, *Centralbl. f. Physiol.*, 19 avril 1913, t. 27, p. 85-87.

## V. Numération des plaquettes en clinique

- 375 *Achard (Ch.) et Aynaud (M.)* : — Les globulins dans les infections par les protozoaires, *Ctes Rend. Soc. Biol.*, 17 juillet 1909, p. 213.

- 376 *Afanassiew* (M.) : — Ueber den dritten Formbestandtheil des Blutes, im normalen und pathologischen Zustande, und über die Beziehung desselben zum Regeneration des Blutes, *Deutsch. Arch. f. Kl. Med.*, 1884, t. 35, p. 217.
- 377 *Aynaud* (M.) : — Méthode de numération des globulins chez l'homme, *Ctes Rendus Soc. Biol.*, 18 juin 1910, p. 1062.
- 378 — Modifications numériques des globulins à l'état pathologique, *ibid.*, 9 juill. 1910, p. 73.
- 379 — Etude clinique et expérimentale sur les variations numériques des globulins, *Arch. mal. cœur, vaiss., sang*, 1911, p. 358 à 403.
- 380 — Le globulin chez l'homme. Méthodes d'observation et de numération applicables en clinique, *Progrès Méd.*, 21 avril 1911, p. 193.
- 381 *Bæhm* (G.) : — Die Bedeutung der durch Hetol hervorgerufenen Hyperleucocytose—, *Arch. f. Hyg.*, 1907, bd 62, p. 343.
- 382 *Brodie et Russel* : — The enumeration of blood-platelets, *Journ. of Phys.*, 1897, vol. 21.
- 383 *Buckmann* (Th. E.) et *Hallisey* (J.E.) : — Studies on the properties of blood-platelets (a new method for counting platelets), *Journ. Am. med. Ass.*, 12 fév. 1921, vol. 76, p. 427.
- 384 *Cadwalader* (W.B.) : — A comparative study of the methods of counting blood-platelets, *Bull. of the Ayer. chemical labor.*, 1906, n° 3, p. 50.
- 385 *Degkwitz* : — Studien über Blutplättchen, *Deutsch. Arch. f. Kl. Med.*, 1898, bd 61, p. 365, et *Folia serologica*, 1909, bd 1, p. 285.
- 387 *Von Emden* : — Klinische Untersuchungen über Blutplättchen, *Fortschr. der med.*, 1898, bd 16, p. 240.
- 388 *Fonio* (A.) : — Ueber ein neues Verfahren der Blutplättchenzählung, *Deutsch. Zeitschr. f. Chir.*, 1912, bd 117, p. 176.
- 389 *Fusari* (R.) : — Contributo allo studio delle piastrine del sangue allo stato normale e patologico, *Arch. per le sc. med.*, 1886, t. 10, p. 235-274.
- 390 *Gottlieb* : — Sur la question des plaquettes, *Prakticheskyy Vrach*, 1908, n° 2.

- 391 *Gram* (H.C.) : — The technique and clinical value of enumeration of blood-platelets, *Ugeskrift for Laeger*, 1918, t. 80, p. 1651-1659.
- 392 — On the platelets count and bleeding time in diseases of the blood, *Arch. of intern. med.*, 15 mars 1920, t. 25, p. 325 à 332.
- 393 *Halla* (A.) : — Ueber quantitative Verhältnisse der Blutkörperchen bei akuten fieberhaften Krankheiten, *Prager Zeitschr. f. Heilkunde*, 1883, bd 4, p. 331.
- 394 *Hayem* (G.) : — Sur les caractères anatomiques du sang particuliers aux anémies intenses et extrêmes, *Ctes Rend. Acad. Sciences*, 2 fév. 1880, p. 225.
- 395 — Sur les caractères anatomiques du sang dans les phlegmasies, *ibid.*, 15 et 22 mars 1880, p. 614 et 708.
- 396 — Note sur la réparation du sang à la suite des maladies aiguës, *France méd.*, 1880, n° 5.
- 397 — De la crise hématoblastique dans les maladies aiguës à défervescence brusque *Ctes Rendus Acad. Sciences*, 30 janv. 1882.
- 398 — Leçons sur les modifications du sang sous l'influence des agents médicamenteux, Masson, 1882 (15<sup>e</sup> et 16<sup>e</sup> leçons).
- 399 — Crise hématoblastique dans la fièvre intermittente, *Arch. de Physiol.*, 1883, p. 247-256.
- 400 — Nouveau liquide pour la numération des éléments du sang, *Ctes Rendus Soc. Biol.*, 15 avril 1899, p. 265.
- 401 *Helber* : — Ueber die Zählung der Blutplättchen..., *Deutsch. Arch. f. kl. Med.*, 1904, bd 81, p. 316-327.
- 402 *Helber et Linser* : — Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenbestrahlung auf das Blut, *Münch. med. Woch.*, 11 avril 1905, p. 689 à 691.
- 403 *Jolly* (J.) : — Réparation du sang dans un cas d'anémie aiguë, *Arch. méd. expér.*, 1901, p. 499-516.
- 404 *Kemp* (G.T.) : — *Stud. biol. lab. J. Hopk. Univ.*, 1886, p. 253.
- 405 *Kemp* (G.T.) et *Calhoun* : — La numération des plaquettes du sang, et la relation des plaquettes et des leucocytes avec la coagulation, (V<sup>e</sup> Congr. intern. de Physiol., Turin, 1901), in *Arch. ital. Biol.*, 1901, bd 36, p. 82.

- 406 — Some new observations on blood-plates and leucocytes, *Amer. Journ. of physiol.*, 1901, et *Brit. med. journ.*, 1901, II, p. 1539.
- 407 *Kemp, Calhoun et Harris* : — The blood-plates. Their enumeration in physiology and pathology, *Journ. Amer. Med. Ass.*, 7 et 14 avril 1906, vol. 46, p. 1022 et 1061.
- 408 *La Francia* : — Les plaquettes dans quelques maladies de la nutrition, *La medicina italiana*, 1905, n° 6.
- 409 *Laker (C.)* : — Beobachtungen an den geformten Bestandtheilen des Blutes, *Wien. Sitzungs. der Akad. der Wiss.*, 1886, t. 93, p. 21.
- 410 *Le Sourd (L.) et Pagniez (Ph.)* : — Les plaquettes sanguines dans certaines polyglobulies, *Ctes Rend. Soc. Biol.*, 30 avril 1910, p. 746.
- 411 — Du rôle des plaquettes dans la rénovation sanguine, *Journ. de Physiol. et de Pathol. générale*, nov. 1912, p. 1167 à 1174.
- 412 *Leube (W.O.)* : — Ein Fall von essentieller Anämie mit übermässiger Entwicklung der Körnchenbildungen im Blute, *Berl. Kl. Woch.*, 3 nov. 1879, p. 653.
- 413 *Levaditi* : — Un cas de leucémie myélogène, *Journ. Phys. et Path. générale*, 1901, p. 424.
- 414 *Luzet (Ch.)* : — Etude sur la régénération du sang après saignée chez les oiseaux (l'érythrocyte et l'hématoblaste), *Arch. de Physiol.*, 1891, p. 455-468.
- 415 *Ménétrier (P.) et Aubertin (Ch.)* : — La leucémie myétoïde, Paris, 1906.
- 416 *Ottenberg (R.) et Rosenthal (N.)* : — A new and simple methode for counting blood-platelets, *Journ. Amer. med. Ass.*, 22 sept. 1917, t. 69, p. 999.
- 417 *Pagniez (Ph.) et Mouzon (J.)* : — Procédé de numération des plaquettes du sang, *Ctes Rendus Soc. Biol.*, 25 juin 1921, t. 85, p. 157.
- 418 *Pizzini (L.)* : — Modificazioni fisiopatologiche delle piastrine del sangue, spacialmente in rapporto con gli aumanti di temperatura, *Rif. med.*, 1894, II, p. 374-379.
- 419 *Pizzini (L.) et Fornaca* : — *ibid.*, p. 735, et 776.
- 420 *Port et Akiyama* : — Klinische Untersuchungen über Blutplättchen, *Deutsch. Arch. f. Kl. Med.*, 1912, bd 106, p. 362-378.

- 421 Pratt (J.H.) : — A critical of the various methods employed for enumerating blood-platelets, *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 30 déc. 1905, p. 1999 à 2003.
- 422 Rabl (L.) : — Ueber eine elective Färbung der Blutplättchen des Menschen in Trockenpräparaten, *Wien. Kl. Woch.*, 1896, p. 1060.
- 423 Rebaudi : — Le piastrine del sangue durante la gravidanza, il puerperio, etc..., *Arch. ital. di ginecologia*, 1907, vol 10.
- 424 Richardson (J.) : — Effect of severe hemorrhage on the number of blood-plates, *Journ. of Med. Research.*, 1905, vol. 13, p. 99.
- 425 Schenk (M.) : — Ein Verfahren zum Zählen der Blutplättchen, *Münch. med. Woch.*, 8 avril 1921, p. 427.
- 426 Schenk (P.) et Spitz (S.) : — Ueber Blutplättchenzählmethoden, *Med. Klin.*, 1921, n° 13.
- 427 Schleip (K.) : — Die Homberger Trichinosisépidemie, *Deutsch. Arch. f. Kl. Med.*, 1904, bd 80, p. 1.
- 428 — Beobachtungen bei 12 Fällen von progressiver perniziöser Anämie, *Münch. med. Woch.*, 1909, p. 2344.
- 429 Spitz (S.) : — Eine einfache Methode zur Zählung der Blutplättchen, *Berl. Kl. Woch.*, 5 sept. 1921, p. 1073-1075.
- 430 Thomsen (Oluf) : — A method on direct count of blood-platelets in the blood, *Hospitaltidende*, 1919, t. 62, p. 162 à 168, et *Acta med. scandin.*, août 1920, p. 507-516.
- 431 Schistowitsch (N.) : — Ueber die Blutplättchen bei akuten infektionskrankheiten, *Fol. hæmat.*, mai 1907, p. 295.
- 432 Bruck (W.) : — Klinische Untersuchungen über das Verhalten des Blutes bei akuten infektionskrankheiten, *Wien*, 1898, p. 6.
- 433 Vallet (G.) : — Sur la numération des hématoblastes, *Ctes Rendus Soc. Biol.*, 23 mars 1907, p. 540.
- 434 Light (J.H.) et Kinnicut (R.) : — A new method of counting the blood-platelets for clinical purposes and some of the results obtained, *Journ. Amer. med. Ass.*, 20 mai 1911, vol. 56, p. 1457 à 1459.

## VI. Les plaquettes dans les syndromes

### hémorragiques

- 435 *Arloing* (F.) : — Etude du sang dans un cas de splénectomie, *Ctes Rend. Soc. Biol.*, 9 mars 1921, p. 269.
- 436 *Aubertin* (Ch.) : — Les réactions sanguines dans les anémies graves, th. Paris, 1905.
- 437 *Aubertin* (Ch.) et *Beaujard* (E.) : — Action des rayons X sur le sang et sur les organes hématopoiétiques, *Ctes Rendus Soc. Biol.*, 4 fév. 1905.
- 438 *Austin* (J.H.) et *Pepper* (O.H.P.) : — Experimental observations on the coagulation of oxalated plasma with a study of some cases of purpura, *Arch. of intern. med.*, 15 mars 1913, p. 305 à 313.
- 439 *Babonneix* (L.) et *Paisseau* (G.) : — Anémie pernicieuse infantile, avec aplasie sanguine, moelle osseuse jaune, lymphocytose, réaction myéloïde embryonnaire de la rate et des ganglions lymphatiques, *Arch. mal. cœur*, 1910, p. 577 à 594.
- 440 *Beneke* (Mlle E.) : — *Therapie der Gegenwart*, janv. 1918.
- 441 *Bensaude* (R.) : — Sur l'absence de rétraction du caillot sanguin et de transsudation du sérum dans les diverses variétés de purpura hémorragique, *Bull. Mém. Soc. Méd. Hop.*, 15 janv. 1897, p. 36 à 41.
- 442 *Bensaude* (R.) et *Rivet* (L.) : — Les formes chroniques du purpura hémorragique. Poussées indéfinies et réveils à longs intervalles. Rapports, dans certains cas, avec la tuberculose, *Arch. gén. méd.*, 24 janv. 1905, p. 193 à 216, et *Presse Méd.*, 25 juill. 1906.
- 443 *Bezançon* (F.) et *Labbé* (M.) : — Traité d'hématologie, Masson, 1904, p. 683 à 686.
- 444 *Bräutigam* (L.) : — Stillung einer schwerer Magenblutung mittels Coagulen, *Munch. med. Woch.*, 21 nov. 1916, p. 1656.
- 445 *Coe* (J.H.) : — The treatment of purpuric conditions and hemophilie, *Journ. Amer. Med. Ass.*, 6 oct. 1906, t. 47, p. 1090.
- 446 *De Bovis* : — De l'hémophilie chez la femme, *Sem. Méd.*, 6 sept. 1905.

- 447 Decastello (A.v.) : — Ueber den Einfluss der Milzextirpation auf die perniziöse Anämie, *Deutsch. med. Woch.*, 26 mars 1914, p. 639 à 643, et *Med. Klinik*, 1915, n° 1.
- 448 Denys : — Etude sur la coagulation du sang, *La Cellule*, 1887, t. 3, fasc. 3.
- 449 — Un nouveau cas de purpura, avec diminution considérable des plaquettes, *ibid.*, 1889, t. 5, et *Centralbl. f. Path. u. path. Anat.*, 1893, t. 4, p. 174.
- 450 Duke (W.W.) : — The relation of blood-platelets to hæmorrhagic diseases, *Journ. Amer. Med. Ass.*, 1er oct. 1910, p. 1185-1192.
- 451 — The behavior of the blood-platelets in toxemias and hæmorrhagic disease, *John Hopkins Hosp. Bull.*, mai 1912, p. 255.
- 452 — The pathogenesis of purpura hæmorrhagica with especial reference to the part played by blood-platelets, *Arch. of int. Med.*, 15 nov. 1912, t. 10, p. 445 à 469.
- 453 — La vitesse de régénération des globulins, *Journ. of exper. med.*, sept. 1911, t. 14, p. 265.
- 454 Dünner (L.) : — Zur Ätiologie der Thrombopenie, *Berl. Kl. Woch.*, 12 sept. 1921, p. 1107.
- 455 Ehrenberg (Mlle Ch.) : — Essentielle Thrombopenie und ihre Behandlung durch Milzextirpation, *Deutsch. med. Woch.*, 1919, p. 558, et th. Berlin, 1919.
- 456 Fonio (A.) : — Ueber die neue Blutstillungsmethode und Wundbehandlung durch das Coagulin Kocher-Fonio, *Corr. Bl. f. schweiz. Aertzte*, 1913, p. 385 à 398, 422 à 431, et 456 à 463.
- 457 — Ueber die Wirkung von Koagulen, *Grenzgeb. d. Med. u. Chir.*, 1914, bd 28, p. 313.
- 458 — Ueber vergleichende Blutplättchenuntersuchungen, *Corr. Bl. schw. Aertzte*, 1915, p. 1505.
- 459 — Ueber Gerinnungsfaktoren des hämophilen Blutes, *Grenzgeb. der Med. u. Chir.*, 1915.
- 460 — Ueber Koagulen in der Behandlung der hämophilen Zustände, *Deutsch. Med. Woch.*, 2 nov. 1916, p. 1344 à 1348.
- 461 — Einige Kritische Bemerkungen zu den 'Klinger' schen Studien über die Hämophilie, *Zeitschr. f. Kl. Med.*, 1920, bd 89, p. 77.

- 462 *Forgue* : — Les propriétés physiologiques des globulins ; leur rôle dans la coagulation du sang ; applications thérapeutiques, *Progr. Méd.*, 1917, p. 14.
- 463 *Frank* (E.) : — Die essentielle Thrombopenie (Konstitutionelle Purpura, Pseudo-Hämophilie). *Berl. klin. Woch.*, 3 et 10 mai 1915, p. 454-458 et 490-494.
- 464 — Aleukia hämorhagica. Aplastische (aregenerative) Anämie-Panmyelophthisie. *Ibid.*, 13 septembre et 11 oct 1915, p. 961-968 et 1062-1066.
- 465 — Aleukia splenica (die splenogene Leucomyelotoxikose ; Aleukia hämorhagica). *Ibid.*, 22 mai 1916, p. 555-561.
- 466 — Die splenogene Leukomyelotoxikose (die Rückwirkung von Milzbestrahlung und Milzextirpation auf das weisse Blutbild bei Morbus Banti). *Ibid.*, 11 juin 1917, p. 573-577.
- 467 — Bemerkungen zu den klinger'schen Studien, *Zeitsehr. . . f. Kl. Med.*, 1919, bd 88, p. 24.
- 468 *Gavazzeni et Minelli* : — Strahlentherapie (Orig.), 1914, bd 5 (d'ap. Frank).
- 469 *Gaviati* (A.) : — Sulle alterazione morfologiche e degenerative del sangue di animali sottoposti ai raggi X, studiate col metodo della colorazione vitale, *Hæmatologica*, juin 1920, p. 273 à 294.
- 470 *Gilbert* (A.) et *Weil* (P.E.) : — Etude hématologique d'un cas de purpura hémorragique chez un tuberculeux, *Ctes Rend. Soc. Biol.*, 29 oct. 1898, p. 995.
- 471 *Glanzmann* (E.) : — Beiträge zur Kenntniss der Purpura am Kindesalter, *Jhrbuch f. Kinderhkl.*, 1916, bd 83, p. 271 à 315, et 379 à 419.
- 472 — Hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie (ein Beitrag zur Pathologie der Blutplättchen), *ibid.*, 1918, bd 88, p. 1 à 42, 113 à 141.
- 473 — Die Konception der anaphylaktoiden Purpura, *ibid.*, 1920, bd 91, p. 391 à 430.
- 474 *Gley* (E.) : — Défaut de rétractilité du caillot sanguin dans quelques conditions expérimentales, *Ctes Rend. Soc. Biol.*, 19 déc. 1896, p. 1075.
- 475 *Grenet* (H.) : — Etat du caillot dans le purpura, *ibid.*, 12 déc. 1903, p. 1568, *Trib. méd.*, 19 déc. 1903, *Rev. fr. de méd. et de chir.*, 1904, n° 4, p. 87, et th. Paris, 1905.

- 476 Grünberg (Mlle M.) : — Ueber die Erzeugung aplastischer Blutbilder beim Menschen durch Röntgenbestrahlen, th. Breslau, 1916.
- 477 Hayem (G.) : — Du purpura, *Presse Méd.*, 22 juin 1895, p. 233.
- 478 — Du caillot non rétractile ; suppression de la formation du sérum sanguin dans quelques états pathologiques, *Ctes Rend. Acad. Sciences*, 23 nov. 1896, t. 123, p. 894.
- 479 — Leçons sur les maladies du sang, Masson, 1900, p. 523 à 595.
- 480 Hayem (G.) et Bensaude (R.) : — Sur la non-rétractilité du caillot et l'absence de formation de sérum dans la variole hémorragique primitive, *Ctes Rend. Soc. Biol.*, 19 janv. 1901, p. 45.
- 481 — Leucémie aiguë à forme de purpura hémorragique. Non-rétractilité du caillot sanguin, *Bull. Mém. Soc. Méd. Hop.* 13 fév. 1903, p. 167 à 177.
- 482 Hesz (A.F.) : — The Blood and the Bloodvessels in Hemophilia and other Hemorrhagic diseases, *John Hopk. Hosp. Bull.*, avril 1915, et *Arch. of intern. med.*, 15 fév. 1916, t. 17, p. 203 à 220.
- 483 Kaznelson (P.) : — Verschinden der hämorrhagischen Diathese bei einer Falle von essentielle Thrombopenie nach Milzextirpation ; splenogene thrombolytische Purpura, *Wien. Kl. Woch.*, 16 nov. 1916, p. 1451 à 1454.
- 484 — Thrombolytische Purpura, *Zeitschr. f. Kl. Med.*, 1919, bd 87, p. 133 à 164, et bd 88, p. 155 à 158.
- 485 — Beiträge zur Pathogenese hämorrhagischer Diathesen, *Deutsch. Arch. f. Kl. Med.*, 1919, bd 128, p. 119 à 130.
- 486 — Seltene Zellformen des stromenden Blutes, *ibid.*, p. 131.
- 487 Keismann (M.) : — Splenogene Thrombopenie ; Heilung durch Milzextirpation, *Med Klinik*, 16 janv. 1921, p. 72.
- 488 Kleeblatt (Fr.) : — Ueber hämorrhagischen Diathesen, *Bruns Beitr.*, 1920, bd 120, p. 412 à 426.
- 489 Klinger (R.) : — Zur Behandlung der Purpura und Hämophilie, *Deutsch. med. Woch.*, 21 déc. 1916, p. 1585.
- 490 — Studien über Hämophilie, *Zeitschr. f. Kl. Med.*, 1918, bd 85, p. 335 à 374.
- 491 — Zur Entstehung der hämorrhagischen Diathesen, *Deutsch. Arch. f. Kl. Med.*, 1919, bd 130, p. 127 à 130.

- 492 *Labbé* (M.) : — Pathogénie et traitement de l'hémophilie, Rapp. Congr. Méd., 14-15 oct. 1907, in *Presse Méd.*, p. 666.
- 493 *Labbé* (M.) et *Ameuille* : — Purpura hémorragique avec réaction myéloïde ; guérison par l'adrénaline, *Bull. Mém. Soc. Méd. Hop.*, 22 déc. 1905, p. 1022 à 1031.
- 494 *Lemaire* (H.) : — Etat hémophilique survenu au cours d'un cancer de l'estomac à forme anémique, *Arch. mal. cœur*, 1912, p. 799 à 803.
- 495 *Lenoble* (E.) : — Caractères sémiologiques du caillot et du sérum, th. Paris 1898.
- 496 — Maladie de Werlhof chronique. Modifications du sang sous l'influence d'un érysipèle intercurrent. Opothérapie médullaire et hépatique, *Bull. Mém. Soc. Méd. Hop.*, 17 mars 1899, p. 318.
- 497 — Etat du caillot et du sérum dans les purpuras, Congr. méd. Paris, 1900.
- 498 — La conception des purpuras d'après leur formule anato-sanguine, *Arch. méd. exper.*, 1903, p. 238 et 379, et *Arch. dermat. et syphil.*, déc. 1903.
- 499 — Le purpura myéloïde et les érythèmes infectieux hémorragiques à forme purpurique, (purpuras hémorragiques faux ou secondaires), *Arch. méd. expér.*, sept. 1905, p. 529 à 602.
- 500 — Quatre variétés de maladies hémorragiques avec purpura, *Arch. mal. cœur*, 1913, p. 313 à 329.
- 501 *Le Sourd* (L.) et *Pagniez* (Ph.) : — Un cas de purpura hémorragique avec disparition totale des plaquettes du sang, *Bull. Mém. Soc. Méd. Hop.*, 12 juill. 1912, p. 99 à 112.
- 502 *Lion* (G.) : — Discuss., *ibid.*, p. 106 à 111.
- 503 *Minkowski* (O.) : — Hæmorrhagische Diathese, Thrombopenie und Milzfunktion, *Med. klinik.*, 7 et 14 déc. 1919, p. 1243 à 1246, et 1279 à 1281.
- 504 *Minot* (G.R.) : — Studies on a case of idiopathic hemorrhagic purpura, *Amer. Journ. of the med. Sc.*, juill. 1916, t. 152, p. 48.
- 505 — Diminished Bloodplatelets and Marrow-Insufficiency, *Arch. of intern. Med.*, 15 juin 1917, vol. 19, p. 1062 à 1084.
- 506 *Minot* (G.R.) et *Lee* (R.J.) : — Bloodplatelets in Hemophilia,

- ibid.*, 15 oct. 1916, p. 474 à 495.
- 507 *Miodet* : — Les formes cliniques du purpura hémorragique, th. Paris, 1905.
- 508 *Morawitz* (P.) : — Blutungszeit und Gerinnungszeit ; ihre Beziehungen ; ihre diagnostische Bedeutung, *Med. Klinik*, 12 déc. 1920, n° 50.
- 509 *Morawitz* (P.) *et Rehn* (E.) : — Zur Kenntniss der Entstehung des Fibrinogens, *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, 1908, bd 58, p. 141 à 155.
- 510 *Mühsam* : — Communic. Berl. med. Gesellsch., 4 juin 1921, ap. *D. m. W.*, p. 667.
- 511 *Prastalo* : — Ueber Koagulen Kocher-Fonio, th. Berne, 1920.
- 512 *Pratt* (J.H.) : — A case of purpura hemorrhagica, *Osler's Modern Medicine*, 1908, vol. 4, p. 681.
- 513 *Pyszkowski* : — Die essentielle Thrombopenie, th. Breslau, 1917.
- 514 *Retzlaff* : — Comm. Berl. med. Gesellsch., 4 juin 1921, ap. *D. m. W.*, 9 juin, p. 667.
- 515 *Ricker* (G.) : — Die Entstehung der pathologisch-anatomischen Befunde nach Hirnerschütterung in Abhängigkeit vom Gefäßznervensystem des Hirnes, *Volkmannsche Vorträge*, 1919, bd 67, p. 763, et *Virch. Arch.*, 1919, bd 226, p. 180 à 212.
- 516 *Roskam* (J.) : — Globulins et temps de saignement, *Ctes Rend. Soc. Biol.*, 7 et 28 mai 1921, t. 84, p. 844, et t. 85, p. 18.
- 517 *Santesson* (C.G.) : — Ueber chemische Vergiftungen mit Steinkohlentheerbenzin ; vier Todesfälle..., *Arch. f. Hyg.*, 1897, bd 31, p. 336 à 376.
- 518 *Saxe et Melka* : — Ueber den Skorbut und seine Beziehungen zu den hämorrhagischen Diathesen, *Med. Klinik*, 1917, n° 37.
- 519 *Schlüter* (R.) : — Thrombolytische Purpura und Milzex-tirpation, Inaug-Dissert., 1918.
- 520 *Schultz* : — Die Purpuraerkrankungen, *Ergebn. der inn. Med.*, 1919, n° 16.
- 521 *Schupfer* : — Purpura hémorragique chronique et sa pathogénie, *Riv. crit. di clinica med.* (Florence), 14 juill. 1917.
- 522 *Selling* (L.) : — A preliminary report on some cases of purpura hemorrhagica due to benzol poisoning, *John Hopk.*

- Hosp. Bull.*, 1910, vol. 21, p. 32, et *Ziegler's Beitr.*, 1911, bd 51, p. 576 à 631.
- 523 *Sicard (J.A.) et Gutman* : — Deux cas d'états hémophiliques acquis. Etude des réactions sanguines. Traitement par le nucléinate de soude, *Bull. Mém. Soc. Méd. Hop.*, 9 fév. 1912, p. 171 à 179 (discuss. M. Labbé, Rist, Jacquet).
- 524 *Spiegler* : — Ueber die Benzolwirkung bei Lenkämie, *Wien. Kl. Woch.*, 16 avril 1914, bd 27, p. 458.
- 525 *Stahl (R.)* : — Untersuchungen des Blutes, speziell der Thrombocyten, bei Purpura hæmorrhagica und hæmorrhagischen Typhus, *Deutsch. Arch. f. Kl. Med.*, 1920, bd 132, p. 53 à 68.
- 526 — Zur Konstitutionspathologie des Blutplättchenapparats, *Ztschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre*, 1920, bd 6, p. 301 à 319.
- 527 — Ueber die Notwendigkeit prinzipieller Berücksichtigung der Blutplättchen bei klinischen Blutuntersuchungen, *Münch. Med. Woch.*, 3 juin 1921, p. 667.
- 528 *Stephan (R.)* : — Retikulo-endothelialer Zellapparat und Blutgerinnung, *Münch. Med. Woch.*, 12 mars 1920, p. 309 à 312.
- 529 *Vaquez (H.) et Aubertin (Ch.)* : — L'anémie pernicieuse d'après les conceptions actuelles, *Bull. Mém. Soc. Méd. Hop.*, 18 mars 1904, p. 288 à 297.
- 530 *Weil (P.E.)* : — Le sang et les organes hématopoiétiques dans la variole, th. Paris 1901.
- 531 — L'hémophilie, pathogénie et sérothérapie, *Presse Méd.*, 18 oct. 1905, p. 673 à 676.
- 532 — Etat du sang des hémophiles, *Bull. Mém. Soc. Méd. Hop.*, 26 oct. et 2 nov. 1906, p. 1000 à 1018 et 1046 à 1054.
- 533 — Le temps de saignement expérimental, *Ctes Rend. Soc. Biol.*, 15 mars 1913, p. 590.
- 534 — La dyscrasie endothélio-plasmatique chronique hémorragique (contribution à l'étude des purpuras chroniques), *Rev. Méd.*, fév. 1920, p. 81 à 102.
- 535 — Remarques physiologiques sur les médicaments hémostatiques, *Bull. Acad. Méd.*, 11 mars 1921.
- 536 — Les agents modificateurs du temps de saignement expérimental, *Ctes rend. Soc. Biol.*, 9 avril 1921, p. 619.

- 537 *Weil (P.E.) et Bloch (M.)* : — Thromboses veineuses au cours d'états hémorragiques chroniques, *Bull. Mém. Soc Méd. Hop.*, 11 nov. 1920, p. 1295 à 1299.
- 538 *Weil (P.E.) et Boyé* : — Histoire d'une famille d'hémophiles. La petite hémophilie familiale, *ibid.*, 23 oct. 1908, p. 377 à 383.
- 539 *Widal (F.)* : — Un cas de purpura infectieux, *Gaz. des hop.*, 22 août 1912, p. 1343.
-

# Table des Matières

---

## CH. I. — ANATOMIE ET PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES DES PLAQUETTES :

|                                                                       |       |
|-----------------------------------------------------------------------|-------|
| 1. Les plaquettes observées dans le sang citraté.....                 | p. 10 |
| 2. Altérabilité des plaquettes.....                                   | p. 12 |
| 3. Les plaquettes préexistent dans le sang circulant..                | p. 17 |
| 4. Les plaquettes sont des éléments vivants.....                      | p. 23 |
| 5. Les plaquettes sont indépendantes des autres éléments du sang..... | p. 26 |
| 6. Les plaquettes sont-elles assimilables à des cellules ?            | p. 37 |
| 7. Y a-t-il plusieurs variétés de plaquettes* ?.....                  | p. 46 |
| 8. L'origine autonome des plaquettes.....                             | p. 47 |
| 9. Homologies des plaquettes du sang humain.....                      | p. 56 |

## CH. II. — LES PLAQUETTES EN PHYSIOLOGIE :

|                                                                                                        |       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| a) Plaquettes et coagulation du sang.....                                                              | p. 59 |
| 1. L'agglutination des plaquettes et la coagulation peuvent s'observer indépendamment l'une de l'autre | p. 59 |
| 2. Le rôle des plaquettes dans la coagulation.....                                                     | p. 64 |
| 3. Le rôle des plaquettes dans la rétraction du caillot                                                | p. 70 |
| 4. Le sérum antiplaquette.....                                                                         | p. 80 |
| b) Plaquettes, phénomènes de choc et immunité..                                                        | p. 84 |
| 1. Agglutination des plaquettes et phénomènes de choc                                                  | p. 84 |
| 2. Plaquettes et pression artérielle.....                                                              | p. 93 |
| 3. Les plaquettes dans l'immunité.....                                                                 | p. 94 |

## CH. III. — LES PLAQUETTES EN CLINIQUE :

|                                                                             |        |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------|
| 1. Procédés d'études cliniques applicables aux plaquettes ; numération..... | p. 102 |
| 2. Les plaquettes à l'état normal et leurs variations physiologiques .....  | p. 110 |

|                                                                                                      |        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 3. Les variations pathologiques des plaquettes en dehors des maladies du sang.....                   | p. 113 |
| 4. Les variations pathologiques des plaquettes dans les hémorragies et dans les maladies du sang.... | p. 116 |
| 5. Les plaquettes dans les syndromes hémorragiques                                                   | p. 121 |
| 6. Les plaquettes dans la physiologie pathologique des syndromes hémorragiques.....                  | p. 132 |
| 7. Les plaquettes dans la pathogénie des purpuras hémorragiques .....                                | p. 141 |

#### CH. IV. — ETUDES CLINIQUES :

|                                                  |        |
|--------------------------------------------------|--------|
| 1. Procédés de numération.....                   | p. 157 |
| 2. Numérations chez les sujets normaux.....      | p. 158 |
| 3. Numérations dans les états pathologiques..... | p. 159 |
| 4. Variations des plaquettes.....                | p. 184 |
| 5. Agglutinabilité des plaquettes.....           | p. 196 |

|                   |        |
|-------------------|--------|
| CONCLUSIONS ..... | p. 199 |
|-------------------|--------|

---



